

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Klára Buriánková

Biologické determinanty vzniku a vývoje protikladných psychických a behaviorálních znaků
asociovaných s poruchami autistického spektra a Williamsovým syndromem

Biological determinants of the origin and development of the opposite psychological and behavioral
traits associated with autism spectrum disorders and Williams syndrome

Bakalářská práce

Vedoucí práce: **RNDr. Roman Šolc, Ph.D.**

Praha, 2019

Charles University
Faculty of Science

Poděkování:

Ráda bych poděkovala svému školiteli RNDr. Romanu Šolcovi, Ph.D. za pomoc při výběru tématu, věnovaný čas a jeho trpělivost.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 8. 5. 2019

Podpis:

Abstrakt

Williamsův syndrom je genetické onemocnění způsobené mikrodeleci na chromosomu 7, konkrétně v oblasti 7q11.23. Mezi jeho hlavní fenotypové projevy patří typické faciální rysy, mírná mentální retardace, kardiovaskulární problémy (zejména v podobě supravulární aortální stenózy) a poruchy endokrinní a gastrointestinální povahy. Williamsův syndrom je zejména známý pro svůj specifický behaviorálně-kognitivní profil, který lidem s tímto syndromem propůjčuje velmi přátelskou, až hypersociální a upovídanou povahu. Tento neuropsychologický profil je často považován za pravý opak psychologického profilu, kterým se vyznačují pacienti s poruchami autistického spektra. Jedinci s těmito poruchami často trpí sociálními úzkostmi, sníženou komunikativností a problémy s navazováním a udržováním sociálních interakcí. Mnohé vědecké studie využily nápadně kontrastních neuropsychologických fenotypů těchto dvou poruch k vystopování biologických příčin, které by mohly determinovat dané povahové rysy. Z několika studií vyplývá, že malá genetická rodina TFII-I ležící právě v kritické oblasti spojované s Williamsovým syndromem by mohla mít zásadní vliv na povahové znaky určující míru sociálnosti a komunikativnosti.

Klíčová slova: Williamsův syndrom, poruchy autistického spektra, syndrom duplikace 7q11.23 oblasti, TFII-I genová rodina, hyperserotonémie, Timothyho syndrom

Abstract

Williams syndrome is a genetical disorder caused by microdeletion on chromosome 7, specifically of 7q11.23 region. Its phenotype is characterized by typical facial features, mild mental retardation, cardiovascular problems (patients often suffer from supraventricular aortic stenosis), gastrointestinal problems and endocrine abnormalities. However, Williams syndrome is best known for its unique behavioural-cognitive profile which leads to friendly, hypersocial and talkative personality. This specific neuropsychological profile is repeatedly considered to be the right opposite of the psychological profile, which is characteristic for people with autism spectrum disorder. Individuals with autism spectrum disorder often have severe impairments in social interaction, communication and they suffer from social anxieties. This contrasting cognitive-behavioural phenotype inspired many studies to examine possible biological causes, which might determine given personality features. Several results from these studies suggest that small genetical TFII-I family, which lies in the critical Williams syndrome region, could have a significant impact on the extent of personality qualities such as sociality and communication.

Key words: Williams syndrome, autism spectrum disorder, duplication 7q11.23 syndrome, TFII-I genetic family, hyperserotonemia, Timothy syndrome

Obsah

1. Úvod	1
1.1. Williamsův syndrom	2
1.2. Poruchy autistického spektra	3
2. Duplikace oblasti 7q11.23	4
2.1. Studie popisující nově objevené pacienty s duplikací oblasti 7q11.23	4
2.2. První srovnání fenotypu duplikace oblasti 7q11.23 s příznaky PAS	5
2.3. Shrnutí	7
3. TFII-I genová rodina	9
3.1. Gen <i>GTF2I</i>	10
3.1.1. Rizikový haplotyp <i>GTF2I</i>	11
3.1.2. Rizikový haplotyp <i>GTF2I</i> u pacientů s WS	11
3.1.3. Spojení mezi SNP rs13227433 a neurohormonem oxytocinem	12
3.1.4. Timotyho syndrom	13
3.1.5. Shrnutí	14
3.2. Gen <i>GTF2IRD1</i>	15
3.2.1. Vztah <i>GTF2IRD1</i> se sociální úzkostí a hladinou metabolitu serotoninu	15
3.2.2. Atypická delece začínající v intronu <i>GTF2IRD1</i>	16
3.2.3. Shrnutí	17
3.3. Gen <i>GTF2IRD2</i>	18
3.3.1. Delece o velikosti 1,85 Mb a její dopad na závažnost kognitivně-behaviorálních poruch	18
3.3.2. Shrnutí	19
4. Poruchy autistického spektra u pacientů s Williamsovým syndromem	20
4.1. Fenotypové projevy pacientů trpících současně WS a PAS	20
4.2. Možné příčiny stojící za vznikem komorbidních PAS u pacientů s WS	22
4.2.1. Hyperserotonémie a genotyp ss	22
4.2.2. Hypotéza pracující s alternativní expresí	23
4.3. Shrnutí	23
5. Závěr	25
6. Seznam použitých zkratk	27
7. Seznam použité literatury	28

1. Úvod

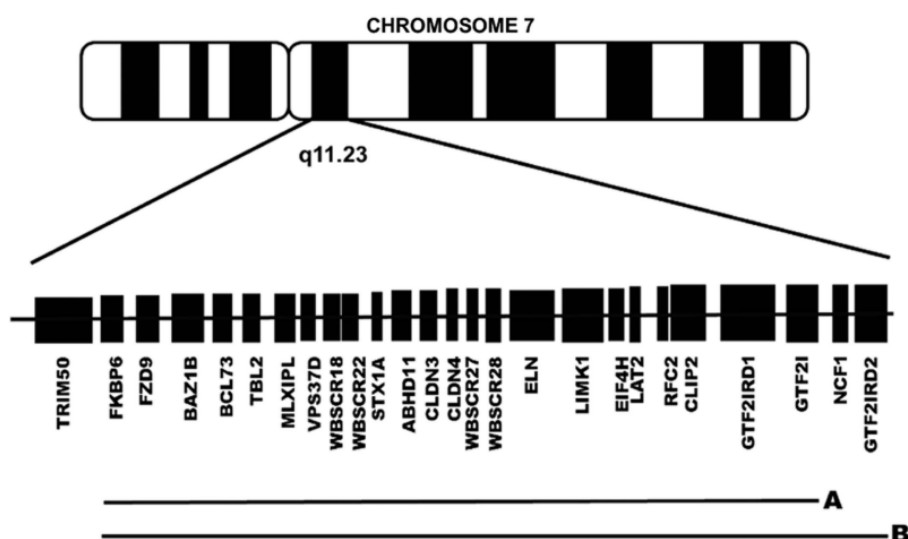
V odborné literatuře se často setkáváme s případy, kdy jsou proti sobě stavěny dva protikladné jevy a z jejich porovnávání a srovnávání se autoři snaží prokazovat či vyvozovat nejrůznější závěry a hypotézy. Podobně tomu tak je i u Williamsova syndromu a poruch autistického spektra. Právě v recentní odborné literatuře můžeme narazit na studie, které se zabývají srovnáváním a porovnáváním těchto dvou poruch. Pro autory článků jsou atraktivní především jejich kontrastní fenotypové projevy, které se nejvýrazněji projevují v behaviorálních a kognitivních oblastech psychologického profilu. Pacienti s Williamsovým syndromem jsou obecně známí pro svou hypersociální povahu, výřečnost a oblibu navazovat kontakty s ostatními lidmi ve svém okolí, zatímco lidé s poruchami autistického spektra mají často zasažené komunikační schopnosti právě v opačném směru. Zároveň jejich sociální povaha může vykazovat známky zdrženlivosti, ostýchavosti, touze po samotě anebo se naopak nepřiměřeným způsobem snaží navázat sociální interakce s dalšími lidmi.

Podle Asada a Itakury (2012) je pro nás důležité lépe porozumět podobnostem a odlišnostem těchto dvou poruch, jelikož by nám to mohlo usnadnit pochopení komplikovaných vztahů propojujících genetickou výbavu člověka s jeho chováním. Podobný názor na to má i mnoho dalších autorů a odborníků zabývajících se touto tematikou, kteří se ze srovnávání těchto dvou poruch snaží nastínit hypotézy osvětlující možné způsoby rozvoje a vzniku takto odlišných osobnostních znaků (Reiss et al. 1985; Herguner et al. 2006; Tager-Flusberg et al. 2006; Fusco et al. 2013).

Tato práce si klade za cíl porovnat, sjednotit a ověřit relevanci hypotéz, zkoumajících možné příčiny stojící za vznikem právě tak osobitého behaviorálně-kognitivního profilu Williamsova syndromu, jenž se zdá být pravým opakem neuropsychologického profilu pacientů s poruchami autistického spektra. Pozornost bude přitom zaměřena na dva behaviorálně-kognitivní znaky a jejich protikladné fenotypové projevy u daných onemocnění. U Williamsova syndromu budou danými znaky hypersocialita a komunikativnost, zatímco u poruch autistického spektra se proti těmto znakům postaví postižení sociálních interakcí a komunikace. Vzhledem ke komplexnosti celého procesu vývoje a rozvoje daných fenotypových znaků, bude tato práce nahlížet na možné příčiny těchto protichůdných rysů především z hlediska genetického.

1.1. Williamsův syndrom

Williamsův syndrom (WS), někdy také nazýván Williams-Beureneův syndrom, je genetické onemocnění způsobené hemizygotní mikrolecí v chromosomální oblasti 7q11.23 mající za následek ztrátu okolo 26 až 28 genů. Běžná delece u pacientů s WS pokrývá genomovou oblast zhruba o velikosti 1,55 Mb, nicméně se uvádí, že až 5 % pacientů má deleci větší, a to zhruba okolo 1,85 Mb (Obr. 1) (Peoples et al. 2000; Bayés et al. 2003).



Obr. 1. Schématická reprezentace deletovaných genů u skupiny pacientů s typickou delecí o velikosti 1,55 Mb (A) a u skupiny pacientů s atypickou delecí o velikosti 1,85 Mb (B)

Upraveno podle Serrano-Juárez et al. 2018

Prevalence tohoto onemocnění se udává jako 1/7 500 až 1/20 000 (Strømme et al. 2002). Výraznou a dobře probádanou složkou neuropsychologického profilu pacientů je jejich přátelská a sociální povaha, ačkoli ani ta není tak bezproblémová a bezstarostná, jak by se mohlo na první pohled zdát. Má se za to, že více jak 80 % dospělých pacientů trpících touto poruchou vykazuje známky úzkosti, obsese, nedůtklivosti a podrážděnosti (Davies et al. 1998). Williamsův syndrom se zároveň vyznačuje výřečností a relativně dobře vyvinutou verbální komunikací u jeho nositelů. Přestože mentální retardace v tomto případě není nijak závažná (pacienti mají hodnotu IQ okolo 50 až 70), mnoho studií zaznamenalo nejvyšší průměr u verbálního IQ, zatímco nejnižší bylo průměrné IQ prostorové orientace (Pober

2010). Obecně se má za to, že zrakově-prostorová orientace a stejně tak i exekutivní funkce jsou poměrně závažně postižené kognitivní oblasti u těchto pacientů (Pezzini et al. 1999; Karmiloff-Smith et al. 2004).

Kromě psychologických příznaků se tento syndrom pochopitelně vyznačuje i dalšími symptomy zahrnující mj. kardiovaskulární problémy (často v podobě supraavlulární aortální stenózy, která bývá spojována společně s dalšími kardiovaskulárními problémy se zasaženým genem *ELN*), endokrinní problémy (například hyperkalcémie, osteoporóza), gastrointestinální poruchy a typické faciální rysy (Pober 2010). Nutno podotknout, že ne každý pacient musí mít všechny dané symptomy, a že škála i závažnost daných symptomů se může značně lišit.

1.2. Poruchy autistického spektra

Poruchy autistického spektra (PAS) zahrnují heterogenní skupinu poruch vývoje nervového systému, mezi které patří například autismus, Aspergerův syndrom a další nespecifické pervazivní vývojové poruchy (DiCicco-bloom et al. 2006). Obecně se tyto poruchy dají definovat komplexním zasažením vývoje mozku majícím za následek vliv na rozmanité psychické a behaviorální funkce. Podle DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) je autismus vývojová porucha postihující zejména sociální a komunikační dovednosti a je doprovázená stereotypním chováním projevujícím se přibližně od 3. roku života. Ze studií zkoumajících dvojčata a rodiny s postiženými jedincem vyplývá, že heterogenní a polygenní genetická stránka hraje v projevech autismu významnou roli (Abrahams et Geschwind 2008; Bill et Geschwind 2009). Komplexitu genetického základu u autismu pravděpodobně reflektuje i klinická heterogenita PAS, která naznačuje možnou úlohu vícera genů, genetického imprintingu, uniparentální disomie, genetické epistáze a interakcí mezi geny a prostředím (Persico et Bourgeron 2006).

Mezi nejvýznamněji zasažené funkce tedy patří i verbální komunikace. Ta může být postižena v širokém spektru, od úplné němosti až k adekvátní mluvě s chabými konverzačními schopnostmi (Fombonne 1999). Jedinci mají také potíže nejen v komunikativních ale i v pragmatických a sociálních aspektech jazyka (Eigsti et al. 2007). PAS jsou pak dále charakteristické abnormální sociální interakcí a opakujícím se až stereotypním chováním (DiCicco-bloom et al. 2006). Nutno znovu připomenout, že poruchy autistického

spektra mají také velmi širokou škálu symptomů jejichž závažnost a projev se může lišit od člověka k člověku.

2. Duplikace oblasti 7q11.23

Williamsův syndrom je jeden z nejlépe probádaných mikrotelečních syndromů vznikající následkem opakovaně se vyskytující *de novo* mikrotelece v regionu 7q11.23. Tři velké úseky repetitivních sekvencí o nízkém počtu opakování (LCR) obklopují tuto oblast a má se za to, že právě tyto LCR jsou predispozicí k nesprávnému a nerovnoměrnému crossing-overu, tedy k nealelické homologní rekombinaci (NAHR) (Bayés et al. 2003). Z této skutečnosti vycházely i u úvahy o tom, že by mohla existovat duplikace v dané chromosomální části. Nicméně na rozdíl od WS, jenž byl popsán v 60. letech minulého století, zůstával tento syndrom poměrně dlouho neobjeven. Mělo se proto za to, že duplikace v této oblasti může být buďto letální anebo se fenotypově nijak výrazně neprojevuje. Teprve až v roce 2005 byl díky náhodě popsán první pacient s duplikací v té samé oblasti, která je typická pro WS (Somerville et al. 2005). Somerville popsal neuropsychologický profil tohoto pacienta, ve kterém ho nejvíce zaujal jeho opožděný vývoj řeči. Jak sám uvedl, silné i slabé stránky pacientova intelektu byly pravým opakem těch, jež pozorujeme u pacientů s WS. Pacientovou největší slabinou bylo správné vyjadřování se, a to zejména co se týče syntaxu a fonetiky (Somerville et al. 2005). Podle Somerville kontrastující fenotypy zmíněných dvou syndromů, které mají společnou právě jednu a tu samou chromosomální oblast, mohou být způsobené citlivostí na množství produktů jednotlivých genů ležících v kritické oblasti. Jakákoli odchylka od adekvátního množství by tedy mohla mít dramatický a negativní efekt jak na vývoj mluvy, tak na schopnost prostorové orientace.

2.1. Studie popisující nově objevené pacienty s duplikací oblasti 7q11.23

Netrvalo dlouho a následovaly další studie popisující pacienty s duplikací oblasti 7q11.23 (Kriek et al. 2006; Berg et al. 2007; Van der Aa et al. 2009). Mnohé z nich líčí podobné symptomy, jaké byly uvedeny u Somervilleova pacienta, přičemž velký důraz kladou právě na opožděný a nedokonalý vývoj řeči. Výjimkou je studie Kriekové a jejích kolegů z roku 2006, ve které popisuje jednoho pacienta s duplikací v běžném rozsahu (1,4 – 1,7 Mb)

a jednoho s atypickou duplikací o velikosti 0,3 – 0,4 Mb. U prvního zmíněného byla popsána vývojová vada spojená i s vývojem řeči a jejím používáním. Naproti tomu mentální vývoj druhého pacienta byl vylíčen jako normální, bez příznaků naznačujících problémy s mluvou či komunikací. U druhého pacienta byl zasažen pouze gen *FKBP6* (ten bývá exprimován v mužských germinálních buňkách), a ačkoli u něj nebyly zjištěny žádné neuropsychologické příznaky, trpěl mj. faciální asymetrií, srdeční malformací a kraniosynostózou. Vyjímá kraniosynostózy však byly jeho zdravotní obtíže přičítané hemifaciální mikrosomii (tedy chybnému vývoji struktury obličeje). Třebaže kraniosynostózou trpěl i pacient s rozsáhlejší duplikací, Kreiková se nedomývá, že by mohla být přičítána právě genu *FKBP6* a že se jednalo pouze o shodu náhod.

2.2. První srovnání fenotypu duplikace oblasti 7q11.23 s příznaky PAS

Až doposud byli všichni pacienti s duplikací v chromozomální oblasti WS více méně objeveni díky rozsáhlejšími studiím a výzkumům, které se ale primárně nezaměřovaly na tento konkrétní syndrom. Jasněji definovaný přístup projevil teprve Bergův tým, který se přímo zabýval spojitostí mezi touto duplikací a poruchami autistického spektra, a to především z hlediska poruch vývoje řeči a jejími vadami (Berg et al. 2007). Jeho tým důkladněji popsal a analyzoval symptomy a fenotypy sedmi dětských pacientů, u kterých byla zjištěna duplikace daného chromozomálního regionu. U všech sedmi pacientů zaznamenal poruchu ve vývoji řeči a téměř u všech i poruchu motorického vývoje. Podpořil tak výsledky obdržené z předešlých studií, a to, že duplikace v oblasti 7q11.23 se fenotypově projevuje zejména opožděným vývojem řeči a je doprovázena jejími poruchami a vadami. Přestože někteří jeho pacienti užívali verbální komunikace jen poskrovnu, sám Berg poznamenal, že pár z nich ji poměrně úspěšně nahradilo neverbální komunikací v podobě gest a znaků, kterými si kompenzovali svoje nedostatky v mluvě. Podobné rysy podle něj vykazují i pacienti s verbální dyspraxií, která se projevuje jakožto porucha při vytváření a vývoji řeči a která je spojována s mutací v genu *FOXP2*. Dále pak ze svého pozorování vyvozuje závěr, že behaviorální charakteristiky jeho pacientů se překrývají s behaviorálními symptomy popsaných u dětí s PAS. Nicméně rozsah a závažnost těchto behaviorálních symptomů PAS se mezi pacienty s duplikací v oblasti 7q11.23 lišily. Mezi nejčastější projevy

patřily problémy s navazováním očního kontaktu, stereotypní chování a mluva, problémy v oblastech sociálních interakcí a u chlapců se k tomu přidávaly i hyperaktivita a agrese.

Na základě svého pozorování a výsledků z předešlých studií, došli Berg a jeho kolegové k závěru, že geny v dané chromozomální oblasti mohou být exprimovány v té části mozku, jež je důležitá pro formování a utváření jazyka, prostorovou orientaci a sociální chování. Změnou počtu kopií příslušných genů by mohlo docházet k rozdílným efektům v daných oblastech mozku. Geny sensitivní na počet kopií by mohly ovlivňovat jednu a tu samou dráhu reciprokým způsobem, vyúsťujícím v opačný fenotyp v případě duplikace a delece u pacientů (Berg et al. 2007). Navíc další geny ležící mimo kritickou oblast by také mohly mít výrazný vliv na modifikaci fenotypu, a to buď díky pozičnímu efektu na expresi blízkých genů (Merla et al. 2006) anebo skrze molekulární cesty, které jsou sdílené s geny v daném intervalu (Berg et al. 2007).

Některé děti zapojené do Bergovy studie byly testované na poruchy autistického spektra. Berg a jeho kolegové mají za to, že toto testování může pomoci zjistit danou duplikaci, ačkoli pacient nemusí splňovat formální kritéria nutná pro ustanovení diagnózy PAS. Ba co víc, Berg se domnívá, že fenotypové projevy spojované s PAS by mohly do jisté míry záviset na věku, vzhledem k tomu, že dvě z popsaných dětí vykazovaly zlepšení v určitých behaviorálně-kognitivních kategoriích a v pozdějším věku už nedosahovaly minimálního limitu potřebného pro potvrzení diagnózy PAS.

Bergova zmínka o tom, že u některých pacientů se syndromem duplikace 7q11.23 časem došlo ke zlepšení neuropsychologického stavu, navádí k otázce, zda některé neuropsychologické rysy spojované s PAS u tohoto syndromu nemohou do jisté míry záviset na věku. Důvodem pro bližší zkoumání této hypotézy je i skutečnost, že Berg testoval rodiče výše zmíněných dětí a narazil na dvě matky, které nesly tu samou mikroduplikaci jako jejich synové. Kompletní a detailnější klinický profil těchto matek nebyl dostupný, nicméně na první pohled nevykazovaly žádné závažnější známky jakékoli poruchy a obě byly schopné žít samostatně a nezávisle.

Snahu testovat nejen děti se syndromem duplikace 7q11.23 ale i jejich rodiče projevila belgická studie z roku 2009 (Van der Aa et al. 2009). Tento tým otestoval a popsal dalších 14 dětí (mezi nimi byly dva páry sourozenců) se zmíněným syndromem, přičemž 9

z nich zdědilo mikrodupliakci po jednom ze svých rodičů (tři byly zděděné paternálně a šest maternálně). Podobně jako u Berga, i tyto děti měly výrazně opožděný vývoj řeči a u tří z nich byla potvrzena diagnóza PAS, zatímco další tři projevovaly některé znaky s ní spojené. I přesto, že detailní záznam průběhu vývoje u sedmi testovaných rodičů většinou nebyl k dispozici, byly u nich popsány alespoň akademické výkony, vývoj sociálních interakcí a sociálně-ekonomický status. Téměř všichni rodiče trpěli nějakou formou poruchy učení. U tří matek a dvou otců byl zachován i záznam o opožděném vývoji řeči v dětství. I přes obtíže s učením a opožděným vývojem, byly čtyři matky z pěti v době studie zaměstnané a dokončily normální školu. První otec, který předal duplikaci dvěma svým testovaným dětem, byl mentálně retardovaný, měl behaviorální problémy a vadu řeči. Další otec byl vzděláván ve speciální škole a krátce před začátkem studie mu byl diagnostikován autismus se sklony k sebepoškozování. Autistické chování vykazovala i jedna z matek, jež byla mírně mentálně retardovaná a která předala mikrodupliakci druhému páru sourozenců ze studie.

Ačkoli popis rodičů majících stejnou duplikaci jako jejich potomci byl poměrně stručný a neúplný, Van der Aa a její kolegové zmínili několik zajímavých postřehů. Zaprvé je poměrně překvapivý vysoký podíl parentálně zděděných mikroduplikací. V porovnání s dětmi s WS, u kterých jejich delece vzniká ve valné většině *de novo*, se jedná o poměrně vysoké procento. Nelze s určitostí říci, zda tomu tak není i kvůli relativně mírnějšímu postižení, které mají pacienti se syndromem duplikace 7q11.23 oblasti oproti lidem s WS, a tedy i díky snadnějšímu hledání partnera. Zároveň zůstává předmětem diskuze, zda pacienti s tímto syndromem mohou „vyrůst“ z některých svých psychologických potíží anebo zda fenotypy rodičů z této studie jsou ukázkou toho mírnějšího konce spektra neuropsychologického fenotypu.

2.3. Shrnutí

Objevením syndromu duplikace 7q11.23 došlo k rozvoji nových modelů popisujících možné mechanismy a příčiny determinující neuropsychologické profily pacientů. Většina lidí s tímto syndromem vykazuje určité znaky v chování, které jsou běžně spojovány s PAS (problémy s navazováním sociálních interakcí a očního kontaktu, stereotypní mluva a chování apod.). Nabízí se tedy hypotéza, kterou vyslovilo několik zmíněných autorů

zabývajících se tímto syndromem, a to ta, že změna počtu kopií genů v kritické oblasti může zásadním způsobem ovlivnit určité neuropsychologické rysy člověka. Zdá se, že delece dané oblasti, a tedy ztráta jedné sady genů v ní, se může projevovat hypersociální až upovídanou povahou jejího nositele. Naopak duplikace těchto genů by mohla přispívat k neuropsychologickému osobnostnímu profilu, který se povahou přibližuje spíše pacientům s PAS.

V souvislosti se syndromem duplikace oblasti 7q11.23 se jeví zajímavou i zmínka o rodičích pacientů s danou poruchou. Poměrně významné procento dětí s tímto syndromem zdědilo svou duplikaci po jednom ze svých rodičů. Ačkoli neuropsychologický profil těchto rodičů je ve většině studií poměrně stručný a neúplný, zdá se, že někteří nositelé nejsou nijak významně či patrně postižení, zatímco jiní mohou být lehce mentálně retardováni a zároveň také vykazují některé charakteristiky příznačné pro PAS. Nicméně téměř u všech testovaných rodičů je alespoň zmínka o nějaké poruše učení či opožděném vývoji v dětství. Zůstává tedy předmětem diskuze, zda se některé behaviorálně-kognitivní potíže v průběhu vývoje mohou zlepšit či zmírnit, jak postuloval Berg (2007), anebo zda bylo pouze zachyceno možné fenotypové spektrum daného syndromu u dospělých (Van der Aa et al. 2009). Pro velmi malý vzorek ve většině studiích nelze s určitostí říci, zda závažnost daného syndromu nemůže souviset s pohlavím, jelikož ve většině případů byli výrazněji postižení otcové testovaných dětí nežli matky, které byly většinou soběstačné.

3. TFII-I genová rodina

Vzhledem k výrazným protichůdným fenotypovým změnám, ke kterým dochází při duplikaci či deleci v oblasti 7q11.23, bylo nasnadě propojit jednotlivé geny s danými fenotypovými projevy u pacientů. Podařilo se například spojit roli genu *ELN*, který kóduje protein tropoelastin, z něhož polymerací vzniká elastin, s kardiovaskulárními problémy doprovázejícími WS, především se supraavlulární aortální stenózou (Olson et al. 1995). Díky tomu, že byly zaznamenány i případy, kdy delece oblasti 7q11.23 byla pouze částečná, naskytla se jedinečná možnost spojit klinické příznaky těchto pacientů s jejich molekulárním základem. Cílem bylo pokusit se zjistit, jak by mohla ztráta jednotlivých genů v tomto intervalu přispět k fenotypovým projevům u pacientů s WS. Velký zájem vzbuzovaly zejména ty geny, které by mohly být součástí cesty propojující genetickou bázi s behaviorálně-kognitivními projevy nejen u pacientů s WS. Mezi hlavní kandidáty se zařadily geny spadající do malé genetické rodiny TFII-I. Mezi ně patří gen *GTF2I* (*general transcription factor IIIi*, často také nazýván gen *TFII-I*), *GTF2IRD1* (*GTF2I repeat domain containing 1*) a *GTF2IRD2* (*GTF2I repeat domain containing 2*). Tato skupinka genů se nachází blízko sebe ve WS lokusu a kóduje všudypřítomně exprimované transkripční faktory mající významnou úlohu ve vývojových procesech, což z daných genů činí slibné kandidáty ovlivňující neuropsychologický fenotyp pacientů (Young et al. 2008; Roy 2001).

TFII-I rodina není zmiňovaná pouze v souvislosti s WS. V roce 2007 bylo osekvenováno 206 dobrovolníků s potvrzenou diagnózou PAS a mezi nimi byl nalezen první případ pacienta s plně rozvinutou poruchou autistického spektra, jenž měl zároveň duplikaci v oblasti 7q11.23 (Depienne et al. 2007). Od té doby, bylo zaznamenáno přinejmenším dalších 11 pacientů s potvrzenou poruchou autistického spektra, již nesli zároveň i danou duplikaci (Kirchhoff et al. 2007; Merritt et Lindor 2008; Torniero et al. 2007; Torniero et al. 2008; Van der Aa et al. 2009). Neuropsychologické profily daných pacientů přispívají k představám o tom, že geny v oblasti 7q11.23 determinují závažnost a rozsah behaviorálně-kognitivních znaků, které se mohou vyskytovat jak u pacientů s WS, tak i u těch trpících PAS. Dalším z důvodů, proč je právě TFII-I rodina spojována s osobnostními znaky určující míru sociální komunikace a interakce, jsou pokusy provedené na myších. Bylo zjištěno, že zatímco delece *Gtf2i* vedla u myší k méně diskriminujícímu sociálnímu chování (Sakurai et al. 2011),

myši s duplikovanou kopií toho samého genu měli vyšší hladinu sociální úzkosti (Mervis et al. 2012). Možné funkce každého genu ze zájmové rodiny byly detailněji prozkoumány a popsány právě v souvislosti s fenotypovými znaky, jako je verbální komunikace a sociální interakce, které mají své kontrastující příklady u WS a PAS. Také tato kapitola rozvede možné funkce jednotlivých genů z dané rodiny.

3.1. Gen *GTF2I*

GTF2I bývá často zmiňován v souvislosti s WS, jelikož leží v chromosomálním úseku, kde nejčastěji dochází k delecí (~1,55 Mb). Má se za to, že u pacientů s WS může ztráta jedné kopie tohoto genu přispět k vysvětlení deficitu v prostorové orientaci (Hirota et al. 2003). Nicméně v úzkém hledáčku vědců, společně s dalšími zmíněnými geny ze stejné rodiny, zůstává především kvůli svému eventuálnímu podílu na behaviorálně-kognitivním projevu.

Tento gen podléhá alternativnímu sestřihu, díky čemuž vznikají izoformy, které hrají odlišné role v různorodých biologických procesech (Makeyev et Bayarsaihan 2009; Roy 2001). Je exprimován až v 27 typech tkání ovšem obzvláště hojně je exprimován v mozkové tkáni (Roy 2001). Testy na myších ukázaly, že během raného vývoje je *Gtf2i* exprimován téměř uniformě v celém mozku, ovšem v dospělosti tomu tak je výhradně v neuronech (Danoff et al. 2004). Mezi nejznámější a nejdůkladněji probádané produkty *GTF2I* patří proteiny BAP-135 a TFII-I. Protein BAP-135 se podílí na imunitní reakci v aktivovaných B lymfocytech, ve kterých je také translatován (Yang et Desiderio 1997). TFII-I je všudypřítomně exprimovaný multifunkční transkripční faktor, jenž je aktivován různými extracelulárními signály a který spojuje signální transdukční momenty s transkripcí (Roy 2001). Vysoce konzervativní sekvence pro daný protein TFII-I zachovalá mezi jednotlivými druhy organismů a fakt, že nebyli zaznamenáni jedinci s homozygotní delecí genu *GTF2*, naznačují jeho nepostradatelnost pro životaschopnost (Fijalkowska et al. 2010). TFII-I ovšem nemá pouze zásadní roli uvnitř buněčného jádra, ale sehrává i překvapivou roli jakožto negativní regulátor vstupu vápníku do buňky (AEC, agonist-induced calcium entry) (Caraveo et al. 2006). TFII-I potlačuje AEC bráněním shromažďování kanálů TRPC3 (Short transient receptor potential channel 3) jelikož s nimi kompetuje o navázání na PLC- γ (fosfolipáza C- γ) (Caraveo et al. 2006).

3.1.1. Rizikový haplotyp *GTF2I*

V roce 2011 se profesor Mealenfant a jeho kolegové (Malenfant et al. 2011) rozhodli zkoumat roli chromozomální oblasti asociované s WS ve vztahu k behaviorálně-kognitivním rysům charakteristickým pro poruchy autistického spektra. Zaměřili se především na roli genu *GTF2I*. Vyšetřili zhruba tisíc pacientů s PAS na duplikaci a delecii oblasti 7q11.23. Zároveň vyselekovali tři geny v této oblasti (*STX1A*, *CYLN2* a *GTF2I*) a testovali, zda mohou být asociované s PAS. Vzhledem k tomu, že mezi vyšetřenými pacienty našli pouze jednoho jedince s duplikací v dané oblasti, jednoznačně se přiklonili k předešlým závěrům, že duplikace chromozomální oblasti 7q11.23 není běžnou příčinou poruch autistického spektra. Ovšem stejně jako Berg a další, zaznamenali i oni u tohoto pacienta významnou jazykovou retardaci a další symptomy, které vedly k rozhodnutí testovat jej na PAS. Zajímavě ovšem dopadly výsledky týkající se testování *GTF2I*. Malenfant uvádí, že narazili na silnou transmissi jinak běžných alel SNP (single-nucleotide polymorphism) u pacientů s PAS. Konkrétně se jednalo o haplotyp rs4717907A – rs13227433G – rs2718270A. Tento haplotyp *GTF2I* označili za rizikový, protože se zdá, že právě on společně s dalšími mutacemi nebo variacemi, může přispívat a být spojován s některými fenotypovými projevy PAS. Na základě předchozích studií se také domnívají, že zatímco hemizygotní genotyp *GTF2I* vede k typické upovídané osobnosti jedinců s WS (Dai et al. 2009), jeho duplicita či pozměněná exprese by mohly přispívat k závažnějším sociálním defektům, které jsou naopak typické pro mnoho jedinců s PAS. Právě výše zmíněný rizikový haplotyp by společně s dalšími polymorfismy či mutacemi mohl vést k jinému alternativnímu sestřihu daného transkriptu majícímu za následek abnormální expresi a funkčnost genu *GTF2I*. Z uvedených závěrů by se tedy mohlo zdát, že takováto abnormální exprese by mohla výrazně ovlivnit fenotypový projev v behaviorálně-kognitivní oblasti člověka.

3.1.2. Rizikový haplotyp *GTF2I* u pacientů s WS

Na základě těchto výsledků navazovala další studie, která si kladla za cíl testovat hladinu sociální úzkosti a komunikačních dovedností ve zdravém vzorku populace, v závislosti na právě zmíněném rizikovém haplotypu genu *GTF2I*. Vzhledem k tomu, že duplikace a některé atypické delece oblasti 7q11.23 jsou asociované s příznaky PAS, předpokládalo se

nalezení spojení mezi sledovaným haplotypem *GTF2I* a danými sociálními znaky, které by odpovídaly profilu pacienta s WS (Crespi et Hurd 2014). Tato studie využila ke svým testům dva SNP genu *GTF2I* (rs4717907 a rs13227433), které byly dříve Malenfatem spojeny s autismem.

Získaná data poukazují na významnou spojitost mezi behaviorálně-kognitivním fenotypem pacientů s WS a s autismem asociovanými SNP polymorfismy v *GTF2I* genu. U kodominantních a dominantních modelů, byly tyto dva genotypy silně asociované s profilem WS (což znamená relativně vysokou míru přívětivého chování ale i problémy se sociální komunikací). Ve vztahu ke vzorku zdravé populace, potvrzují daná data nezávisle i Malefantovi výsledky a podezření, že genotypy se SNP rs4717907 a rs13227433 mohou mít vliv na behaviorálně-kognitivní vlastnosti i u zdravých jedinců. Tyto výsledky naznačují, že polymorfismus *GTF2I* může mít významný vliv na kontinuální škálu behaviorálních projevů u WS, PAS ale i zdravé populace (Crespi et Hurd 2014). Stejně tak by nás mohlo hlubší porozumění fungování těchto SNP přivést ke kvalitnějšímu pochopení vztahu mezi genetickou variabilitou a kognicí u lidí jak zdravých, tak postižených nějakou poruchou (Crespi et Hurd 2014).

3.1.3. Spojení mezi SNP rs13227433 a neurohormonem oxytocinem

S ohledem na poslední závěry, že *GTF2I* má svou úlohu při určování míry společenskosti a úzkosti u zdravých jedinců, rozhodla se jedna z nejnovějších studií zkoumat spojení mezi neurohormonem oxytocinem a genem *GTF2I*, konkrétně jeho SNP rs13227433 (Procyshyn et al. 2017). Oxytocin hraje významnou roli v lidské sociální kognici, emocionálnosti a chování (Crespi 2015; Brtaz et al. 2011). Jak již bylo uvedeno, významnou roli na tyto aspekty má i určitý haplotyp *GTF2I* a jeho počet kopií. Naskytuje se tedy možné spojení této genetické výbavy s účinky oxytocinu. Výsledky studie napovídají, že by mohl existovat vztah mezi reaktivitou oxytocinu a určitými genotypy SNP rs13227433. Jedinci s genotypy, které jsou spojené s větší oxytocínovou odezvou, mají nižší hladinu sociální úzkosti. Mechanismus, jakým je *GTF2I* propojen s oxytocinem zůstává neznámý. Avšak mohl by souviset s rozdílnou methylací oxytocinového receptorového genu *OXTR*, která byla zaznamenána u jedinců s duplikací či delecí oblasti 7q11.23 (Strong et al. 2015).

3.1.4. Timotyho syndrom

Gen *GTF2I* kóduje protein TFII-I, který primárně funguje jako transkripční faktor. Na začátku této kapitoly byla ale také zmínka o jeho možné roli v cytoplazmě při ovlivňování toku iontů Ca^{2+} do buňky (Caraveo et al. 2006). V této souvislosti se také krátce zmíním o Timothyho syndromu (TS). TS je vzácné onemocnění mající za následek nesprávné fungování několika orgánových soustav, kongenitální poruchy srdce s často se vyskytující arytmií a PAS. Splawski a jeho kolegové (2004) identifikovali missense mutaci v genu kódujícím α_1 podjednotku $\text{Ca}_v1.2$ L-typu napěťově řízeného vápníkového kanálu. Tato mutace způsobí záměnu aminokyseliny glycinu na 406. pozici za arginin (G406R). Splawskiho tým se domnívá, že právě tato mutace (jež byla nalezena u všech pacientů ale u žádného zdravého probanda z kontrolní skupiny) má za následek značnou ztrátu schopnosti inaktivace vápenatých kanálů. Tím dochází k prodlouženému vtoku vápenatých iontů do buňky a navyšování intracelulární koncentrace daných iontů. Mutace G406R pravděpodobně zpomaluje především na napětí závislou inaktivaci kanálu (voltage-dependent inactivation, VDI) (Barrett et Tsien 2008). Vzhledem k významné roli vápenatých iontů v signalizaci a faktu, že mutace ovlivňující jejich vtok do buňky se nachází u pacientů s autismem, navrhuje Splawowski spojitost mezi Ca^{2+} signalizací a autismem či se znaky s ním spojenými.

Určitou roli by Ca^{2+} signalizace mohla hrát u pacientů s WS. Jak už bylo zmíněno, v dospělosti se TFII-I translatuje exkluzivně v neuronech, ovšem nenachází se pouze v jádře jakožto transkripční faktor, ale v nezanedbatelném množství se vyskytuje i v cytosolu buňky, kupříkladu v dendritických výběžcích Purkyňových buněk (Danoff et al. 2004). V cytosolu by podle všeho mohl působit jakožto negativní regulátor procesu agonistou indukovaného vstupu vápníku (agonist-induced entry, ACE) (Caraveo et al. 2006). Pokles intracelulárních zásob vápníku může mít za následek mj. Jeho další vstup do buňky za pomoci ACE, ačkoli přesný mechanismus není prozatím znám (Kehinde et al. 2007). Má se za to, že PLC- γ přispívá navázáním se na kanály TRPC3 k jejich povrchové akumulaci, což pozitivně ovlivňuje vtok iontů Ca^{2+} do cytosolu buňky (Van Rossum et al. 2005). Caraveo a její kolegové zjistili, že TFII-I by zde mohl fungovat jako antagonist PLC- γ a to tak, že kompetuje s kanály TRPC3 o vazebné místo na PLC- γ , což má za následek snížení toku vápníkových iontů do buňky. Pokles hladiny TFII-I v cytosolu byl zároveň doprovázen zvýšenou akumulací povrchových kanálů TRPC3 (Caraveo et al. 2006).

U TS má mutace G406R za následek narušení inaktivačního stavu $\alpha 1$ podjednotky $\text{Ca}_v1.2$ L-typu napěťově řízeného vápníkového kanálu, což má dopad nejen na srdeční činnost (kde je tato podjednotka kanálu hojně exprimovaná) ale tato mutace by mohla souviset i s autismem, který TS bezpodmínečně doprovází. Jak se zdá, tak pokles hladiny cytosolického TFII-I má za následek zvýšenou agregaci kanálů TRPC3, které zprostředkovávají vtok vápenatých iontů do buňky v rámci ACE. Vzhledem k tomu, že se *GTF2I* jeví jakožto jeden z hlavních hráčů, zasahujících do behaviorálně-kognitivního fenotypu člověka, funkce jeho transkriptu v řízení toku Ca^{2+} do buňky by neměla být opomíjena. Jeho role se jeví jako obzvláště zajímavá s ohledem na Splawskiho myšlenku, že autismus u TS by mohl souviset s prodlouženým vtokem kalcia do buňky a sníženou schopností inaktivace vápenatých kanálů. Nicméně tato spojitost by zasloužila detailnější prozkoumání i z mnoha dalších úhlů pohledu.

3.1.5. Shrnutí

Ze zmíněných studií a úvah se tedy zda, že nápadné společenské chování, empatie a nižší hladiny úzkosti u většiny pacientů s WS by mohly alespoň částečně být následkem redukované exprese *GTF2I* nebo jeho aktivity (Procyshyn et al. 2017). Vztah *GTF2I* a oxytocinu zatím nebyl zcela objasněn, ale kvůli významné roli oxytocinu v emočních stavech a sociálních interakcích člověka by zde jistá souvislost existovat mohla. Detailnější objasnění tohoto vztahu ale bude vyžadovat další studie.

Malenfatova studie (2011) a práce na ni navazující odhalily pravděpodobně rizikové SNP alely genu *GTF2I*, které by společně s dalšími genetickými odchylkami mohly přispívat ke vzniku charakteristických rysů PAS. Ba co víc, Crespi a Hurd (2014) se domnívají, že tyto SNP alely jsou asociované i s neuropsychologickým profilem pacientů s WS a že polymorfismus tohoto genu může ovlivnit osobnost nejen lidí trpících WS či PAS, ale i zdravých jedinců.

Produktem genu *GTF2I* je TFII-I, který působí nejen jako transkripční faktor ale pravděpodobně i jako negativní regulátor ACE v cytosolu buňky. Společně s vápníkovými kanály TRPC3 kompetituje o navázání na PLC- γ , čímž zabraňuje povrchové agregaci těchto kanálů zprostředkovávajících vtok vápenatých iontů do buňky. Snížení množství tohoto proteinu v cytosolu má pak za následek zvýšenou expresi TRPC3 kanálů na povrchu buňky. Je

zajímavé, že TS, jehož nedílnou součástí je i autismus, je charakterizován prodlouženým tokem Ca^{2+} iontů do buňky v důsledku snížené schopnosti vápenatého kanálu dostat se do inaktivního stavu. Možná spojitost mezi délkou vtoku vápenatých iontů a abnormálními znaky chování je v této práci pouze nastíněna a pravděpodobně by zasluhovala samostatné rozpracování. Nicméně z našeho úhlu pohledu by role TFII-I v regulaci toku Ca^{2+} iontů do buňky neměla být opomenuta.

3.2. Gen *GTF2IRD1*

Role *GTF2I* v komunikaci a společenskosti se zdá být významná. Není to ale pouze on, kterému se přisuzuje značný podíl na tvorbě těchto behaviorálně-kognitivních znaků. Dalším genem, který je v této souvislosti často zmiňován a který spadá do stejné genové rodiny, ačkoli není tak důkladně probádán, je gen *GTF2IRD1* (*General transcription factor II-I repeat domain-containing protein 1*). *GTF2IRD1* se společně s *GTF2I* nachází v oblasti, jež bývá běžně deletována. Stejně jako *GTF2I*, je i *GTF2IRD1* schopný jak represe, tak aktivace transkripce za pomoci jediného promotoru (Tantin et al. 2003). Pravděpodobně je také zapojen do proteinových interakcí (Yan et al. 2000). Podobně jako jeho soused, je i tento gen hojně exprimován v celém mozku během raného vývoje, později je ale nejvíce exprimován v granulární buněčné vrstvě čichového bulbusu (*bulbus olfactorius*), v Purkiňových buňkách mozku a v neuronech (Danoff et al. 2004; Palmer et al. 2006).

3.2.1. Vztah *GTF2IRD1* se sociální úzkostí a hladinou metabolitu serotoninu

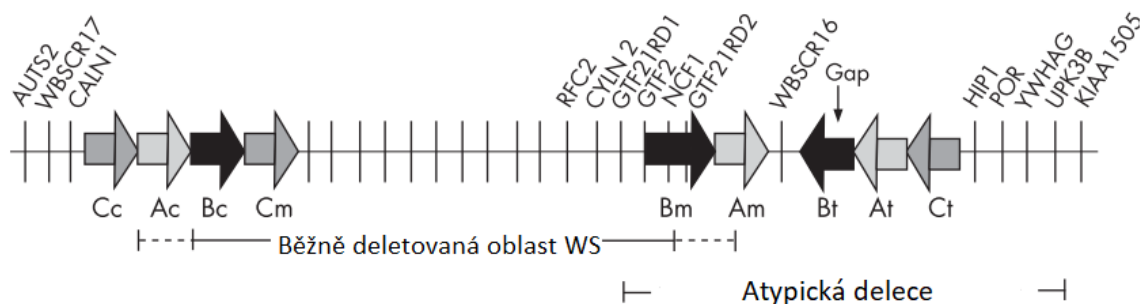
K lepšímu porozumění funkce *GTF2IRD1* přispěly především experimenty s geneticky upravenými myšmi. Young (2008) ve svém experimentu s myšmi obdržel data poukazující na možnost, že myši, ať už s heterozygotním či homozygotním poškozením genu *Gtf2ird1*, vykazují některé behaviorální znaky související s WS. Jedním z nejzajímavějších výsledků bylo zjištění, že myši s daným postižením mají sníženou agresivitu, a naopak zvýšený sociální zájem vůči cizím myším. Tento stav byl zároveň doprovázen výrazným otupěním přirozeného strachu. Lidé s WS jsou univerzálně známí pro svou horlivou přátelskost doprovázenou posunutými sociálními hranicemi, absencí normálního odhadu rizika a častým navazováním komunikace s neznámými lidmi (Doyle et al. 2004; Klein-Tasman et Mervis 2003). K této

charakterizaci Young podotýká, že pozorované proměněné chování u mutovaných myší nápadně připomíná zmíněné znaky WS. Nicméně na rozdíl od lidí s WS, kteří často mohou také trpět úzkostí či nesociálními fobiemi, myši s homozygotní delecí *Gtf2ird1* vykazují obecně sníženou úzkost. Podle Younga tento kontrast může nastat kvůli tomu, že alternativní exprese daného genu ovlivní úzkostné stavy jak u lidí, tak u myší, avšak jinou cestou.

V rámci této studie byl také zkoumán vztah mezi *Gtf2ird1* a metabolismem serotoninu (5-HT), u kterého je obecně známo, že má efekt na různé psychické a behaviorální stavy. Jeho nízké množství bylo už v minulosti spojováno se zvýšenou agresivitou u hlodavců (Vergnes et al. 1986) a u lidí s depresiemi (Ogilvie et al. 1996). Young u homozygotních myší zaznamenal významný nárůst 5-HIAA (kyselina 5-hydroxyindolactová), což je hlavní metabolit serotoninu. Ačkoli samotná hladina 5-HT nebyla v tkáních mozku zvýšena, mohlo by docházet k úpravě postsynaptického obratu 5-HT, přičemž k celkovému zvýšení množství 5-HT by nemuselo nutně docházet.

3.2.2. Atypická delece začínající v intronu *GTF2IRD1*

Na souhru genů *GTF2I* a *GTF2IRD1* v ovlivňování přátelskosti a sociality odkazuje i případ pacientky, jež neměla klasickou delecí zapříčiňující WS, nýbrž rozsáhlejší *de novo* delecí o velikosti 2,4 až 3,1 Mb (Obr. 2). První zlom nastal v intronu 1 genu *GTF2IRD1* (distální konec jinak klasické delece WS) a pokračoval dál, zasahujíc dalších asi 14 genů ležících následně v sekvenci směrem k telomeře chromosomu 7 (což zahrnuje i přilehlé geny *GTF2I* a *GTF2IRD2*) (Edelmann et al. 2007).



Obr. 2. Schématická reprezentace klasické delecce 7q11.23 regionu u WS a atypické *de novo* delecce zjištěné u testované pacientky.

Upraveno podle Edelman et al. 2007

Kognitivně-behaviorální profil pacientky zahrnoval některé znaky typické pro WS, jakými jsou právě přátelskost a přílišná horlivost v navazování sociálních interakcí s cizinci. Pacientka nicméně postrádala jiné charakteristické fyzické klinické symptomy WS. Zároveň u ní byla diagnostikovaná PAS. Nicméně dva z dalších 14 zasažených genů, gen *HIP1* (Huntingtin-interacting protein 1) a gen *YWHAG* (tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-mono-oxygenase activation protein), byly již dříve spojeny s neuropsychiatrickými poruchami (Kalchman et al. 1997; Peyrl et al. 2002). Ačkoli by tedy autistické znaky mohly mít částečnou příčinu v poškozeném genu *GTF2IRD1* a pozměněném počtu kopií *GTF2I* transkripčních faktorů, stejně tak by mohly být způsobené delecí dalších genů, nejpravděpodobněji právě *HIP1* a *YWHAG* (Edelman et al. 2007).

3.2.3. Shrnutí

Výsledky pokusů na myších provedených profesorem Youngem (2008) podporují hypotézu, že změna v počtu kopií genů (v tomto případě konkrétně genu *GTF2IRD1*) by mohla vést k protichůdným vlastnostem. Především v oblasti sociální úzkosti a agrese. Kromě snížené sociální úzkosti a agrese se homozygotní delecce *Gtf2ird1* u myší projevovala i nárustem hladiny 5-HIAA v mozkové tkáni. Nízká hladina serotoninu bývá obecně spojována s depresemi, agresivitou a sociální úzkostí. Ačkoli se zde nejedná o přímý nárůst hladiny serotoninu samotného ale pouze jeho metabolitu, bylo by zajímavé zkoumat, zda by gen

GTF2IRD1 nemohl přispívat k determinaci osobnostních rysů právě skrze regulaci hladiny 5-HIAA. V předchozí kapitole byla zmíněna studie spojující *GTF2I* s oxytocinem. Další spojitost mezi členem stejné genové rodiny a látkou, která je také obecně známá pro svou významnou roli v ovlivňování lidských emocí a nálady, by nás mohla přivést k důkladnějšímu zkoumání těchto vztahů a jejich možných mechanismů.

3.3. Gen *GTF2IRD2*

Posledním genem spadajícím do rodiny TFII-I je gen *GTF2IRD2* (*GTF2I repeat domain containing 2*). Také jemu je připisován podíl na kognitivně-behaviorálních znacích typických pro WS, ačkoli byl z těchto tří genů popsán a objeven jako poslední. Je exprimován v různých tkáních, včetně celého mozku, ale převážně v mozečku, orbitofrontální kůře a dorsolaterální prefrontální kůře (Jones et al. 2009; Barrett et al. 2011; Su et al. 20014). Zdá se ale, že jednou z funkcí proteinu *GTF2IRD2* je regulace *GTF2IRD1* a *GTF2I* pomocí inhibice jejich funkcí, a to přímou interakcí a jejich sekvestrací do neaktivních jaderných zón (Palmer et al. 2012). Ovšem aby tento model byl efektivní, je podle Palmra nezbytné dosáhnout dostatečně vysoké hladiny *GTF2IRD2* v jádře, aby jeho dopad na proteiny *GTF2IRD1* a TFII-I byly dostačující. Přesná role a další možné funkce genu *GTF2IRD2* nicméně zůstávají dále předmětem výzkumu.

3.3.1. Delece o velikosti 1,85 Mb a její dopad na závažnost kognitivně-behaviorálních poruch

Nutno dodat, že *GTF2IRD2* neleží v běžně deletované oblasti 7q11.23 o velikosti 1,5 Mb, nýbrž společně s dalším genem *NCF1* bývá zasažen až když dojde k méně časté, avšak o něco větší deleci o velikosti 1,8 Mb (Hinsley et al. 2004). Jedna z nedávných studií se zabývala srovnáváním pacientů s WS z hlediska jejich behaviorálně-kognitivních dovedností. Porovnávali skupinu pacientů s běžnou delecí (~1,5 Mb) se skupinou participantů nesoucích méně častou delecí (~1,8 Mb). S těmito dvěma skupinami byli srovnáváni i dva pacienti jejichž delece byla sice kratší (~0,78 Mb), avšak měla počáteční zlom až v oblasti *LIMK1* a zasahovala až k *GTF2IRD2* (Porter et al. 2012). Z pozorování vyplynulo, že k běžnému neuropsychologickému profilu se u pacientů postrádajících všechny tři členy TFII-I rodiny

(druhá skupina) přidaly ještě závažnější poruchy, a to především ve schopnostech prostorové orientace a sociálních a exekutivních funkcí. To by mohlo být zapříčiněno právě dodatečnou ztrátou i posledního genu ze zkoumané rodiny *GTF2IRD2*. Poměrně zajímavé výsledky obdrželi experimentátoři i od dvou pacientů s atypickou krátkou delecí. Ačkoli jejich deletovaná oblast byla kratší, zahrnovala všechny geny z rodiny *TFII-I* a také tito pacienti odpovídali odlišnému neuropsychologickému profilu.

K podobným výsledkům došla i novější studie, která podobným způsobem zkoumala rozdíly behaviorální a sociální kognice u pacientů s běžnou a méně častou delecí (Serrano-Juárez et al. 2018). Samotná verbální komunikace byla u obou skupin zasažena poměrně stejně, což by mohlo být přičítáno nízké expresi *GTF2IRD2* v temporálním laloku (Zhang et al. 2014; Uhlén et al. 2015). Nicméně rozdíly mezi skupinami byly patrné při úlohách testujících vizuálně-prostorovou orientaci a sociální kognici. V závěru studie je nastíněná možná role tohoto genu, podle které může *GTF2IRD2* přispívat k závažnosti neuropsychologického fenotypu WS, zejména co se nedostatků ve vizuálně-prostorové orientaci a sociální kognice týče. Pacienti zároveň projevovali obtíže při přiměřeném vyjadřování emocí a rozeznávání emocionálních stavů u druhých lidí, čímž se přiblížili k fenotypovým projevům popisovaných u pacientů s PAS.

3.3.2. Shrnutí

Navzdory tomu, že určitější funkce genu *GTF2IRD2* zůstává předmětem spekulací a debat, obecně se dá říci, že také on pravděpodobně přispívá k behaviorálně-kognitivnímu profilu pacientů s WS. Díky studiím srovnávající pacienty s běžnou delecí a delecí méně častou, byly vyvozeny závěry o tom, že *GTF2IRD2* přispívá k závažnosti neuropsychologických poruch. Psychologický profil lidí s delší delecí zasahující i tento gen se více přibližuje profilu vystihující pacienty s PAS. Ovšem mechanismy či bližší detaily, jak k takovému zhoršení může díky tomuto genu docházet nejsou známy. Určitým začátkem by ale mohl být poznatek o pravděpodobné schopnosti genu *GTF2IRD2* regulovat zbylé dva geny a jejich produkty ze své rodiny.

4. Poruchy autistického spektra u pacientů s Williamsovým syndromem

Jak již bylo několikrát zmíněno, jedním z nejtypičtějších znaků vystihujících pacienty s WS je jejich hypersocialita a s ní spojená komunikativnost až „upovídánost“. Tyto nápadné projevy je staví na druhý konec behaviorálně-kognitivní řady, přičemž na jejím prvním konci stojí rysy asociované s PAS. Pár možných kandidátních genů, které by se mohly podílet na vývoji a určení těchto vlastností jsme si již zmínili. Společně s nimi i možné alternativní duplikace či delece oblasti 7q11.23, které by mohly vést k projevům kontrastním, a naopak typickým pro PAS. S ohledem na nedávno zveřejněné výzkumy a hypotézy se ale začíná rýsovat i možnost, že sociální komunikace a hypersocialita nemusí zas až tak jednoznačně charakterizovat pacienty s WS, a to dokonce ani v případě pacientů, kteří mají tu nejčastější delecí. Ba co více, společně s WS mohou zároveň trpět i komorbidní poruchou autistického spektra.

Do jaké míry mohou pacienti s WS sdílet určité rysy charakterizující pacienty s PAS, je stále předmětem kontroverzních diskuzí. Jedni zastávají názor, že kognitivně-behaviorální profil WS je pravým opakem toho definujícího PAS a že současný výskyt těchto dvou poruch u jednoho jedince je velmi vzácný (např. Jones et al. 2000; Peterson et Panksepp 2004). Druzí naopak začali blíže zkoumat kognitivně-behaviorální znaky WS a porovnávali je se znaky dalších vývojových poruch (např. Laws et Bishop 2004; Asada et Itakura 2012). Určité nedostatky, jako jsou chyby při používání pragmatického jazyka, nesnadno udržitelné sociální vztahy a stereotypní zájmy, se překrývají se symptomy typickými pro PAS (Laws et Bishop 2004). Osobitý entuziasmus při navazování kontaktů s cizinci a intenzivní oční kontakt, by ve skutečnosti mohl odrážet chabé porozumění sociálnímu prostředí, spíše nežli silné sociální schopnosti (Klein-Tasman et al. 2007).

4.1. Fenotypové projevy pacientů trpících současně WS a PAS

Skutečnost, že pacient s WS by mohl zároveň trpět i PAS byla již zaznamenána ke konci minulého století (Reiss et al. 1985; Gillberg et Rasmussen 1994; Gosh et Pankau 1997), avšak u takových případů nebyl popsán detailní genetický profil pacientů a není tedy jasné, zda se jednalo o běžnou či nějak atypickou delecí, případně o jakou velikost delece se

jednalo. V průběhu let několik málo studií zmínilo pár dalších podobných případů, ovšem snahu lépe porozumět a prozkoumat možnou šíři kognitivně-behaviorální fenotypové škály WS projevil zejména tým profesorky Tordjman (Tordjman et al. 2012, 2013). Ve svých studiích popsala nejdříve 9 pacientů trpících současně WS a PAS, kteří nesli běžnou delecí (velikost v rozsahu okolo 1,55 Mb) chromosomální oblasti asociované s WS. V pozdější práci pak přidala další dva pacienty, kterým byl také diagnostikován autismus a zároveň jim byla vypátrána běžná delece oblasti 7q11.23. Navíc byli podrobeni testu určujícímu jejich genotyp oblasti 5-HTTLPR. Jedná se o polymorfní promotorovou oblast genu (gen *SLC6A4*, ležící na 17 chromosomu) kódujícího serotoninový transportér (5-HTT), který umožňuje transport serotoninu ze synaptické štěrbiny zpět do neuronu (Caspi et al. 2003). Právě délka promotorové oblasti 5-HTTLPR určí, zda se jedná o formu krátkou (s) anebo dlouhou (l) (Glatz et al. 2003). Těmto dvěma pacientům byla zároveň také měřena v krvi hladina serotoninu, jelikož hyperserotonemie byla již v minulosti spojována s autismem (Anderson et al. 1990), a současně měřili i hladinu vylučovaného metabolitu melatoninu 6-sulfatoxymelatonin v moči. Melatonin je šišinkový neurohormon, jenž je přímo syntetizovaný ze serotoninu. Nízká produkce tohoto neurohormonu je u pacientů s autismem často uváděna (Anderson et al. 2002; Tordjman et al. 2005; Tordjman et al. 2012). Tato dvě neurochemická měření jsou tedy považována za vhodné biomarkry, které napomáhají u pacientů diagnostikovat autismus, a byla tak zařazena mezi testy, které podstoupili dva chlapci s WS v druhé studii.

U všech pacientů byla popsána závažná porucha verbální komunikace, přičemž u některých chyběl mluvený jazyk zcela, zatímco u druhých se projevoval výrazně opožděným vývojem řeči. Také v sociálních interakcích vykazovali pacienti podobné rysy jako pacienti diagnostikovaní pouze s PAS. Podobných hodnot dosahovali v behaviorálních disciplínách, jako je například sdílení a porozumění emocionálního stavu druhých a navazování vztahů se svými vrstevníky. Nutno dodat, že dvě dívky z první studie, které jako jediné ovládly verbální komunikaci, měly sklon k „upovídání“, ačkoli jejich mluva byla i tak značně omezená. Navazující studie pak popsala další dva chlapce s obdobnými příznaky zařazující je k pacientům s PAS. Zároveň jim byla diagnostikována hyperserotonemie (oba to byli homozygoti s alelou s genové oblasti 5-HTTLPR) a oba měli nízkou hladinu močí

vylučovaného melatoninu. Jak behaviorální, tak neurochemický fenotyp asociovaný s autismem byl tedy pozorován i u těchto dvou pacientů s běžnou delecí v oblasti WS.

4.2. Možné příčiny stojící za vznikem komorbidních PAS u pacientů s WS

4.2.1. Hyperserotonémie a genotyp ss

Jaká by tedy mohla být možná vysvětlení skutečnosti, že se i u pacientů s běžnou delecí chromosomální oblasti 7q11.23 vyskytuje tak silné behaviorálně-kognitivní chování charakterizující PAS? Podle Tordjman (2013) by za tím mohl stát současný výskyt delece kritické oblasti a interakce s dalšími genetickými či environmentálními rizikovými faktory spojovanými s autismem. Tordjman se zároveň domnívá, že právě krátká alela 5-HTTLPR serotoninového transportéru (5-HTT) by mohla mít epistatický charakter. Oba pacienti byli homozygoti s alelou s, která byla již dříve několika studiemi propojena s autismem a jeho nejzávažnějšími projevy v komunikaci a sociální interakci (Tordjman et al. 2001; Brune et al. 2006; Ramoz et al. 2006). V těchto studiích závisela alelická transmise u autistických probandů na závažnosti postižení v sociálně komunikační doméně. Čím byly poruchy u pacientů závažnější, o to větší byla i transmise dané alely. Toto zjištění je v souladu s domněnkou, že genotyp ss má obecně škodlivý dopad na lidské chování (Kufman et al. 2004; Vergne et al. 2006; Murphy et Lesch 2008), a to například tak, že jedinci s tímto genotypem jsou náchylnější k úzkosti v reakci na některé podněty (Hariri et al. 2002). Nález hyperserotonémie u těchto dvou pacientů by také neměl být opomíjen, a to z několika důvodů. Už dřívější studie, která popisovala děti s WS se zároveň se vyskytujícími PAS, uvádí hyperserotonémiu jako jeden ze symptomů (Reiss et al. 1985). Naopak byli zaznamenáni i pacienti s WS, u kterých nebyly diagnostikovány poruchy autistického spektra, a u nichž byla zároveň hladina serotoninu v normě (August et Realmuto 1989). Jak ale uvádí Tordjman ve svém závěru, je třeba připomenout, že hyperserotonémie je sice charakteristický neurochemický fenotyp asociovaný s PAS, avšak není specifický pouze pro tento stav. Z výchozích výsledků by se tedy dalo spekulovat o tom, zda hyperserotonémie a/nebo genetické variace k ní přispívající ovlivňují způsob projevu kognitivně-behaviorálního fenotypu WS, především v oblasti verbální komunikace (Tordjman et al. 2013). Jak již bylo zmíněno v předešlé části, právě gen *GTF2IRD1* by v tomto ohledu mohl mít zajímavou roli

vzhledem k tomu, že jeho možná funkce a vztah s hladinou serotoninu byla již dříve zkoumána na myších (Young et al. 2008; Proulx et al. 2010). Zásadní role serotoninu během raného embryonálního vývoje společně s jeho abnormální hladinou u pacientů s WS a PAS by mohla naznačovat jeho nezanedbatelnou roli i během neurálního vývoje (Tordjman et al. 2013).

4.2.2. Hypotéza pracující s alternativní expresí

Další možná hypotéza, kterou se Tordjman snaží vysvětlit skutečnost současného výskytu WS a PAS u jednoho jedince, pracuje s možností alternativní exprese u WS. Stále nově se objevují názory a studie, které se přiklánějí k domněnkám, že poškození verbální komunikace a jazyka bylo u WS podceněno. Tordjman se vzhledem k těmto okolnostem domnívá, že tyto domněnky spíše nahrávají druhé hypotéze o alternativní expresi. Nicméně takováto rozmanitost behaviorálního a kognitivního projevu se jen obtížně vysvětluje. Jeden z modelů by se podle ní mohl řídit „trans-acting“ efektem v podobě mutace či polyformismu jednoho z genů ležících v oblasti spojené s WS. V tomto ohledu se právě rodina TFII-I transkripčních faktorů jeví jakožto vhodný kandidát na klíčového hráče v determinaci behaviorálně-kognitivního fenotypu WS. Další atraktivní hypotéza pracuje s možností alternativní exprese genů ohraničujících místa zlomů, a to díky pozičnímu efektu zprostředkovanému „cis-acting“ mechanismem (Tassabehji 2003). Rozdíly v konkrétních místech zlomů by mohly modifikovat expresi nehemizygotních hraničních genů. Geny lemující delecii by mohly kvůli pozmeněnému uspořádání mít upravenou expresi a podílely by se tak na fenotypu, přestože by počet jejich kopií nebyl změněn (Merla et al. 2006). Nicméně všechny tyto hypotézy jsou pouze dohady a pravděpodobně budou vyžadovat další studie, které by je důkladněji probádaly.

4.3. Shrnutí

Poslední část této práce rozebírala studie, podle kterých psychologický a behaviorální charakter pacientů s WS neleží jednoznačně na druhé straně škály od pacientů s PAS. Stále častěji se vynořují názory, že jak sociální, tak komunikační poruchy u lidí s WS byly podceněny a že současný výskyt autismu u člověka s WS (který má zároveň i běžnou delecii)

nemusí být až tak raritní záležitostí. Nabádá to tedy k otázce, zda jsou behaviorálně-kognitivní projevy WS skutečně pravým opakem těch vystihujících PAS, anebo zda jen nebyl dosud znám jejich rozmanitý rozsah. Určitý vliv na závažnost těchto poruch by podle Tordjman (2012, 2013) mohla mít hyperserotonémie, která byla potvrzena u několika pacientů s WS a PAS, anebo další genetické variace přispívající k rozvoji PAS (kupříkladu genotyp ss promotorové oblasti 5-HTTLPR, která je součástí genu kódujícího serotoninový transportér). Zda by v tomto případě mohla sehrát u pacientů s WS roli i alternativní exprese či poziční efekt přilehlých genů je stále předmětem diskuzí. Nicméně právě v této souvislosti se mluví o genové rodině TFII-I, která jak se zdá, má podstatný vliv na utváření daných osobnostních rysů.

5. Závěr

Williamsův syndrom je zajisté velmi zajímavé genetické onemocnění se značně specifickým behaviorálně-kognitivním profilem. Díky tomu, že je dobře známá i chromosomální oblast, ve které dochází ke ztrátě příslušných genů, poskytuje WS příležitost studovat možné funkce a vliv daných genů na rozvoj a míru postižení.

Tato rešerše se pokusila zachytit nejdůležitější vyslovené hypotézy a modely, které popisují možné biologické determinanty a genetické pozadí stojící za vznikem protichůdných behaviorálně-kognitivních znaků WS a PAS. Zaměřena byla především na komunikativnost a hypersociabilitu pacientů s WS, proti kterým byla postavena sociální úzkost a snížená komunikativnost u lidí trpících PAS. Zkompletováním výsledků jednotlivých studií zabývajících se tímto tématem lze dojít k několika domněnkám a poznatkům, které by mohly lehce osvětlit danou problematiku.

Velmi lákavým přístupem k tomuto tématu je studování psychologických projevů WS současně s poruchami autistického spektra, které se vyznačují opačnými neuropsychologickými znaky. Tato metoda je podporována i zjištěním, že duplikace jinak deletované oblasti u WS se projevuje symptomy podobnými těm u PAS. Z toho lze vyvodit závěr, že na určení zkoumaných kognitivně-behaviorálních vlastností má zásadní vliv počet kopií genů ležících v kritické oblasti. K tomuto výsledku došli i další badatelé, kteří využili jiných metod (například pokusů na myších). Díky studiu atypických delecí, pokusů na myších a osekvenování postižených lidí dosavadní studie odhalily, že zásadní roli při determinaci povahových rysů (jakými je schopnost sociální interakce a verbální komunikace) má pravděpodobně malá genová rodina TFII-I. Právě tři geny, které jsou její součástí a které leží v kritické chromosomální oblasti, by mohly mít zásadní vliv na to, na kterém konci osobnostního spektra bude daný jedinec stát. Podporuje to i výše zmíněnou hypotézu, že právě počet kopií těchto tří genů hraje významnou roli v míře a směru neuropsychologického poškození. Bližší zaměření na tyto geny a prozkoumání jejich molekulárních a biochemických mechanismů by mohlo přinést odhalení dalšího malého kousku spletité cesty mezi genetickým základem a osobnostními znaky člověka. Jedním z možných přístupů, který by pomohl přispět k porozumění vzniku daných fenotypových projevů v rámci WS, by bylo zkoumání klíčových regulačních a signálních drah, kterých se účastní i produkty genů z rodiny

TFII-I. Modifikace či alternativní dráhy v těchto procesech by eventuelně mohly stát za vznikem unikátního neuropsychologického fenotypu WS. Tato pozorování by mohla být užitečná i z hlediska prací, které se zabývají studiem vzniku PAS. Za předpokladu, že bychom byli schopni rozeznat biologické dráhy produktů genů spadajících do oblasti 7q11.23 (především pak genů z rodiny TFII-I), mohli bychom se pokusit vypátrat, zda geny, jejichž mutace jsou asociovány s autismem, nějakým způsobem nezasahují do těchto regulačních a signalizačních drah. Respektive, zda nekódují produkty, které by hrály v těchto biochemických cestách určitou roli. Dá se totiž předpokládat, že dané fenotypové znaky vznikají prostřednictvím komplexního systému, který může být narušen různými mutacemi na odlišných místech, a ne pouze jednou jedinou mutací či absencí jediného genu.

Vzhledem k nově se objevujícím názorům, že rozsah poruch WS nebyl dostatečně prozkoumán a že WS zdaleka nemusí být pravým opakem autismu, je nasnadě se ptát, zda je skutečně vhodné stavět tyto dvě poruchy proti sobě a na základě této premisy je pak studovat. Nový úhel pohledu na danou problematiku mohou naopak přinést studie, které budou porovnávat podobnosti a základy těchto dvou poruch. Zároveň, tak jak tomu bývá u valné většiny témat, je vyžadován i komplexní pohled na danou problematiku například z hlediska fyziologického, neurologického, vývojového apod. Ovšem jejich propojením bychom se snad mohli posunout kousek dál v porozumění té záhadné cesty mezi genem a osobností člověka, která fascinuje a zajímá řadu vědců a badatelů už po generace.

6. Seznam použitých zkratk

- **5-HIAA**
kyselina 5-hydroxyindoloctová
- **5-HT**
5-hydroxytryptamin, serotonin
- **5-HTT**
serotoninový transportér
- **5-HTTLPR**
serotonin-transporter-linked
polymorphic region
- **ACE**
agonist-induced calcium entry
- **BAP-135**
bruton tyrosine kinase-
associated protein 135
- **LCR**
repetitivní sekvence o nízkém
počtu opakování
- **NAHR**
nealelická homologní
rekombinace
- **PAS**
poruchy autistického spektra
- **PLC- γ**
fosfolipáza C- γ
- **SNP**
jedinoukleotidový
polymorfismus
- **TFII-I**
general transcription factor II-I
- **TRPC3**
short transient receptor
potential channel 3
- **TS**
Timotyho syndrom
- **VDI**
napětově závislá inaktivace
- **WS**
Williamsův syndrom

7. Seznam použité literatury

- Abrahams, B. S., and D. H. Geschwind. 2008. "Advances in Autism Genetics: On the Threshold of a New Neurobiology." *Nature Reviews. Genetics* 9 (5): 341–55. <https://doi/10.1038/nrg2346>.
- Anderson, G. M., William C. H., D. Chatterjee, and D. J. Cohen. 1990. "The Hyperserotonemia of Autism." *Annals of the New York Academy of Sciences* 600 (1): 331–40. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb16893.x>.
- Anderson, G. M., L. Gutknecht, D. J. Cohen, S. Brailly-Tabard, J. H.M. Cohen, P. Ferrari, P. L. Roubertoux, and S. Tordjman. 2002. "Serotonin Transporter Promoter Variants in Autism: Functional Effects and Relationship to Platelet Hyperserotonemia." *Molecular Psychiatry* 7 (8): 831–36. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001099>.
- Asada, K., and S. Itakura. 2012. "Social Phenotypes of Autism Spectrum Disorders and Williams Syndrome: Similarities and Differences." *Frontiers in Psychology* 3 (JUL): 1–9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00247>.
- August, G. J., and G. M. Realmuto. 1989. "Williams Syndrome: Serotonin's Association with Developmental Disabilities." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 19 (1). Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers: 137–41. <https://doi/10.1007/BF02212725>.
- Barrett, C. F., and R. W. Tsien. 2008. "The Timothy Syndrome Mutation Differentially Affects Voltage- and Calcium-Dependent Inactivation of CaV1.2 L-Type Calcium Channels." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105 (6): 2157–62. <https://doi.org/10.1073/pnas.0710501105>.
- Barrett, T., D. B. Troup, S. E. Wilhite, P. Ledoux, C. Evangelista, I. F. Kim, M. Tomashevsky, K. A. Marshall, K. H. Phillippy, P. M. Sherman, R. N. Muerter, M. Holko, O. Ayanbule, A. Yefanov, and A. Soboleva. 2010. "NCBI GEO: Archive for Functional Genomics Data Sets--10 Years on." *Nucleic Acids Research* 39. <https://doi/10.1093/nar/gkq1184>.
- Bayés, M., L. F. Magano, N. Rivera, R. Flores, and L. A. Pérez Jurado. 2003. "Mutational Mechanisms of Williams-Beuren Syndrome Deletions." *American Journal of Human Genetics* 73 (1): 131–51. <https://doi/10.1086/376565>
- Berg, J. S., N. Brunetti-pierri, S. U. Peters, S. L. Kang, C. Fong, J. Salamone, D. Freedenberg, V L. Hanning, L. A. Prock, D. Miller, P. T. Raffalli, D. J. Harris, R. P. Erickson, Ch. Cuniff, G. D. Clark, M. A. Blazo, D. A. Peiffer, K. L. Gunderson, T. Sahoo, A. Patel, J. R. Lupski, A. L. Beaudet, and S. Waie Cheung. 2007. "Speech Delay and Autism Spectrum Behaviors Are Frequently Associated with Duplication of The." *Genetics in Medicine* 9 (7). <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3180986192>.
- Bill, B. R., and D. H. Geschwind. 2009. "Genetic Advances in Autism: Heterogeneity and Convergence on Shared Pathways." *Current Opinion in Genetics and Development*. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2009.04.004>.
- Bartz, J. A., J. Zaki, N. Bolger, and K. N. Ochsner. 2011. "Social Effects of Oxytocin in Humans: Context and Person Matter." *Trends in Cognitive Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.05.002>.
- Brock, J. 2007. "Language Abilities in Williams Syndrome: A Critical Review ". *Development and Psychopathology* 19 (1): 97–127. <https://doi.org/10.1017/S095457940707006X>.

- Brune, C. W., S. Jeong Kim, J. Salt, B. L. Leventhal, C. Lord, and E. H. Cook. 2006. "5-HTTLPR Genotype-Specific Phenotype in Children and Adolescents with Autism." *American Journal of Psychiatry* 163 (12): 2148–56. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.12.2148>.
- Caspi, A., K. Sugden, T. E. Moffitt, A. Taylor, I. W. Craig, H. Harrington, J. McClay, J. Mill, J. Martin, A. Braithwaite, and R. Poulton. 2003. "Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene." *Science* 301 (5631): 386–89. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>.
- Caraveo, G., D. B. van Rossum, R. L. Patterson, S. H. Snyder, and S. Desiderio. 2006. "Action of TFII-I Outside the Nucleus as an Inhibitor of Agonist-Induced Calcium Entry." *Science* 314 (5796): 122–25. <https://doi.org/10.1126/science.1127815>.
- Crespi, B. J., and P. L. Hurd. 2014. "Cognitive-Behavioral Phenotypes of Williams Syndrome Are Associated with Genetic Variation in the GTF2I Gene, in a Healthy Population." *BMC Neuroscience* 15 (1): 13–18. <http://www.biomedcentral.com/bmcneurosci/%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=2015802492>.
- Crespi, B. J. 2016. "Oxytocin, Testosterone, and Human Social Cognition." *Biological Reviews* 91 (2): 390–408. <https://doi.org/10.1111/brv.12175>.
- Dai, L., U. Bellugi, X.-N. Chen, A. m. Pulst-Korenberg, A. Järvinen-Pasley, T. Tirosh-Wagner, P. s. Eis, J. Graham, D. Mills, Y. Searcy, and J. r. Korenberg. 2009. "Is It Williams Syndrome? GTF2IRD1 implicated in Visual-spatial Construction and GTF2I in Sociability Revealed by High Resolution Arrays." *American Journal of Medical Genetics Part A* 149A (3): 302–14. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32652>.
- Danoff, S. K., H. E. Taylor, S. Blackshaw, and S. Desiderio. 2004. "TFII-I, a Candidate Gene for Williams Syndrome Cognitive Profile: Parallels between Regional Expression in Mouse Brain and Human Phenotype." *Neuroscience* 123 (4): 931–38. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.08.038>.
- Davies, M., O. Udwin, and P. Howlin. 1998. "Adults with Williams Syndrome: Preliminary Study of Social, Emotional and Behavioural Difficulties." *British Journal of Psychiatry* 172 (MAR.): 273–76.
- Depienne, C., D. Heron, C. Betancur, M. Leboyer, O. Trouillard, A. Verloes, D. Bouteiller, E. LeGuern, and B. Benyahia. 2007. "Autism, Language Delay and Mental Retardation in a Patient with 7q11 Duplication." *Journal of Medical Genetics* 44 (7): 452–58. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.047092>.
- DiCicco-bloom, E., C. Lord, L. Zwaigenbaum, E. Courchesne, S. R. Dager, Ch. Schmitz, R. T. Schultz, J. Crawley, and L. J. Young. 2006. "The Developmental Neurobiology of Autism Spectrum Disorder." *The Journal of Neuroscience* 26 (26): 6897–6906. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1712-06.2006>.
- Doyle, T. F., U. Bellugi, J. R. Korenberg, and J. Graham. 2004. "“Everybody in the World Is My Friend?” Hypersociability in Young Children with Williams Syndrome." *American Journal of Medical Genetics* 124A (3). Wiley: 263–73. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20416>.

- Edelmann, L., A. Prosnitz, Sh. Pardo, J. Bhatt, N. Cohen, T. Lauriat, L. Ouchanov, P. J. González, E. R. Manghi, P. Bondy, M. Esquivel, S. Monge, M. F. Delgado, A. Splendore, U. Francke, B. K. Burton, and A. L. McInnes. 2007. "An Atypical Deletion of the Williams-Beuren Syndrome Interval Implicates Genes Associated with Defective Visuospatial Processing and Autism." *Journal of Medical Genetics* 44 (2): 136–43. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.044537>.
- Eigsti, I., L. Benneto, and M. Dadlani. 2007. "Beyond Pragmatics: Morphosyntactic Development in Autism." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 37 (6): 1007–23. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0239-2>.
- Fijalkowska, I., D. Sharma, C. J. Bult, and S. K. Danoff. 2010. "Expression of the Transcription Factor, TFII-I, during Post-Implantation Mouse Embryonic Development." *BMC Research Notes* 3: 1–8. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-3-203>.
- Fombonne, E. 1999. "The Epidemiology of Autism: A Review." *Psychological Medicine* 29 (4): 76986. <https://doi.org/10.1017/s0033291799008508>.
- Fusco, C., L. Micale, B. Augello, M. T. Pellico, D. Menghini, P. Alfieri, M. C. Digilio, B. Mandriani, M. Carella, O. Palumbo, S. Vicari, and G. Merla. 2014. "Smaller and Larger Deletions of the Williams Beuren Syndrome Region Implicate Genes Involved in Mild Facial Phenotype, Epilepsy and Autistic Traits." *European Journal of Human Genetics* 22 (1). Nature Publishing Group: 64–70. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.101>.
- Gillberg, Ch., and M. Coleman. 2000. *The Biology of the Autistic Syndromes*. 3rd ed. London: Mac Keith.
- Gillberg, Ch., and P. Rasmussen. 1994. "Brief Report: Four Case Histories and a Literature Review of Williams Syndrome and Autistic Behavior." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 24 (3): 381–93. <https://doi.org/10.1007/BF02172235>.
- Glatz, K., R. Mössner, A. Heils, and K. P. Lesch. 2003. "Glucocorticoid-Regulated Human Serotonin Transporter (5-HTT) Expression Is Modulated by the 5-HTT Gene-Promotor-Linked Polymorphic Region." *Journal of Neurochemistry* 86 (5). Blackwell Publishing Ltd: 1072–78. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01944.x>.
- Gosh, A., and R. Pankau. 1997. "Personality Characteristics and Behaviour Problems in Individuals of Different Ages with Williams Syndrome." *Developmental Medicine and Child Neurology* 39: 527–33.
- Hariri, A. R., V. S. Mattay, A. Tessitore, B. Kolachana, F. Fera, D. Goldman, M. F. Egan, and D. R. Weinberger. 2002. "Serotonin Transporter Genetic Variation and the Response of the Human Amygdala." *Science* 297 (5580): 400–403. <https://doi.org/10.1126/science.1071829>.
- Herguner, S., and N. Motavalli Mukaddes. 2006. "Autism and Williams Syndrome: A Case Report." *World Journal of Biological Psychiatry* 7 (3): 186–88. <https://doi.org/10.1080/15622970600584221>.
- Hinsley, T. A., H. J. Tipney, A. Brass, P. Cunliffe, and M. Tassabehji. 2004. "Comparison of TFII-I Gene Family Members Deleted in Williams-Beuren Syndrome." *Protein Science* 13 (10): 2588–99. <https://doi.org/10.1110/ps.04747604>.
- Hirota, H., R. Matsuoka, X. Ning Chen, L. S. Salandanan, A. Lincoln, F. E. Rose, M. Sunahara, M. Osawa, U. Bellugi, and J. R. Korenberg. 2003. "Williams Syndrome Deficits in Visual Spatial Processing Linked to GTF2IRD1 and GTF2I on Chromosome 7q11.23." *Genetics in Medicine* 5 (4): 311–21. <https://doi.org/10.1097/01.GIM.0000076975.10224.67>.

- Jones, A. R., C. C. Overly, and S. M. Sunkin. 2009 "The Allen Brain Atlas: 5 Years and beyond." *Nature Reviews Neuroscience* 10 (11): 821–28. <https://doi/10.1038/nrn2722>.
- Jones, W., U. Bellugi, Z. Lai, M. Chiles, J. Reilly, A. Lincoln, and R. Adolphs. 2002. "II. Hypersociability in Williams Syndrome." *Journal of Cognitive Neuroscience* 12 (1): 30–46. <https://doi/10.1162/089892900561968>.
- Kalchman, M. A., H. B. Koide, K. Mccutcheon, R. K. Graham, K. Nichol, K. Nishiyama, P. Kazemi-Esfarjani, F. C. Lynn, Ch. Wellington, M. Metzler, Paul Y. Goldberg, I. Kanazawa, D. R. Gietz, and M. R. Hayden. 1997. "HIP1, a Human Homologue of *S. Cerevisiae* Sla2p, Interacts with Membrane-associated Huntingtin in the Brain." *Nature Genetics* 16 (1): 44–53. <https://doi.org/10.1038/ng0597-44>.
- Karmiloff-Smith, A., Michael T., D. Annaz, K. Humphreys, S. Ewing, N. Brace, M. van Duuren, G. Pike, S. Grice, and R. Campbell. 2004. "Exploring the Williams Syndrome Face-Processing Debate: The Importance of Building Developmental Trajectories." *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 45 (7): 1258–74. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00322.x>.
- Kaufman, J., B. Z. Yang, H. Douglas-Palumberi, S. Houshyar, D. Lipschitz, J. H. Krystal, and J. Gelernter. 2004. "Social Supports and Serotonin Transporter Gene Moderate Depression in Maltreated Children." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101 (49): 17316–21. <https://doi.org/10.1073/pnas.0404376101>.
- Kehinde, R., M. Whitaker, and N. J. Reynoldy. 2007. "Agonist-Induced Calcium Entry Correlates with STIM1 Translocation." *Journal of Cellular Physiology* 211: 569–76. <https://doi.org/10.1002/jcp>.
- Kirchhoff, M., A. M. Bisgaard, T. Bryndorf, and T. Gerdes. 2007. "MLPA Analysis for a Panel of Syndromes with Mental Retardation Reveals Imbalances in 5.8% of Patients with Mental Retardation and Dysmorphic Features, Including Duplications of the Sotos Syndrome and Williams-Beuren Syndrome Regions." *European Journal of Medical Genetics* 50 (1): 33–42. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2006.10.002>.
- Klein-Tasman, B. P., and C. B. Mervis. 2004. "Distinctive Personality Characteristics of 8-, 9-, and 10-Year-Olds With Williams Syndrome." *Developmental Neuropsychology* 23 (1). Informa UK Limited: 269–90. https://doi.org/10.1207/s15326942dn231&2_12.
- Klein-Tasman, B. P., C. B. Mervis, C. Lord, and K. D. Phillips. 2007. "SocioCommunicative Deficits in Young Children with Williams Syndrome: Performance on the Autism Diagnostic Observation Schedule." *Child Neuropsychology* 13 (5): 444–67. <https://doi.org/10.1080/09297040601033680>.
- Kriek, M., Stefan J. White, K. Szuhai, J. Knijnenburg, G. B. Van Ommen, J. T. Den Dunnen, and M. H. Breuning. 2006. "Copy Number Variation in Regions Flanked (or Unflanked) by Duplicons among Patients with Developmental Delay and / or Congenital Malformations ; Detection of Reciprocal and Partial Williams-Beuren Duplications." *European Journal of Human Genetics* 14 (2): 180–89. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201540>.
- Laws, G., and D. V. M. Bishop. 2004. "Pragmatic Language Impairment and Social Deficits in Williams Syndrome: A Comparison with Down's Syndrome and Specific Language Impairment." *International Journal of Language and Communication Disorders* 39 (1): 45–64. <https://doi.org/10.1080/13682820310001615797>.
- Levitin, D. J., K. Cole, A. Lincoln, and U. Bellugi. 2005. "Aversion, Awareness, and Attraction: Investigating Claims of Hyperacusis in the Williams Syndrome Phenotype." *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 46 (5): 514–23. <https://doi/10.1111/j.1469-7610.2004.00376.x>.

- Makeyev, A. V., and D. Bayarsaihan. 2009. "Alternative Splicing and Promoter Use in TFII-I Genes." *Gene* 433 (1–2): 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2008.11.027>.
- Malenfant, P., X. Liu, M. L. Hudson, Y. Qiao, M. Hrynychak, N. Riendeau, J. M. Hildebrand, I. L. Cohen, A. E. Chudley, C. Forster-Gibson, E. C. R. Mickelson, E. Rajcan-Separovic, S. M. E. Lewis, and J. J. A. Holden. 2011. "Association of GTF2i in the Williams-Beuren Syndrome Critical Region with Autism Spectrum Disorders." *Journal of Autism and Developmental Disorders* 42 (7): 1459–69. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1389-4>.
- Merla, G., C. Howald, Ch. N. Henrichsen, R. Lyle, C. Wyss, M. T. Zabot, A. E. Stylianos, and Alexandre Reymond. 2006. "Submicroscopic Deletion in Patients with Williams-Beuren Syndrome Influences Expression Levels of the Nonhemizygous Flanking Genes." *The American Journal of Human Genetics* 79 (August): 332–41.
- Merritt, J.L., and N.M. Lindor. 2008. "Further Clinical Description of Duplication of Williams–Beuren Region Presenting with Congenital Glaucoma and Brachycephaly." *American Journal of Medical Genetics Part A* 146A (8): 1055–58. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32235>.
- Mervis, C. B., J. Dida, E. Lam, N. A. Crawford-Zelli, E. J. Young, D. R. Henderson, T. Onay, C. A. Morris, J. Woodruff-Borden, J. Yeomans, and L. R. Osborne. 2012. "Duplication of GTF2I Results in Separation Anxiety in Mice and Humans." *The American Journal of Human Genetics* 90 (6): 1064–70. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.04.012>.
- Murphy, D. L., and K. Peter Lesch. 2008. "Targeting the Murine Serotonin Transporter: Insights into Human Neurobiology." *Nature Reviews Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/nrn2284>.
- Ogilvie, A. D., Sh. Battersby, V. J. Bubbs, G. Fink, A. J. Harmar, G. M. Goodwin, and C. A. Dale Smith. 1996. "Polymorphism in Serotonin Transporter Gene Associated with Susceptibility to Major Depression." *Lancet* 347 (9003): 731–33. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(96\)90079-3](https://doi.org/10.1016/S01406736(96)90079-3).
- Olson, T. M., V. V. Michels, Z. Urban, K. Cslszar, A. M. Christiano, D. J. Driscoll, R. H. Feldt, Ch. D. Boyd, and S. N. Thibodeau. 1995. "A 30 Kb Deletion within the Elastin Gene Results in Familial Supravalvular Aortic Stenosis." *Human Molecular Genetics*. <https://doi.org/10.1093/hmg/4.9.1677>.
- Panksepp, J. 2004. *Textbook of Biological Psychiatry*. Hoboken, NJ: Wiley-Liss.
- Palmer, S. J., E. S. E. Tay, N. Santucci, T. Thu Cuc Bach, J. Hook, F. A. Lemckert, R. V. Jamieson, P. W. Gunning, and E. C. Hardeman. 2007. "Expression of Gtf2ird1, the Williams Syndrome-Associated Gene, during Mouse Development." *Gene Expression Patterns* 7 (4): 396–404. <https://doi.org/10.1016/j.modgep.2006.11.008>.
- Palmer, S. J., K. M. Taylor, N. Santucci, J. Widagdo, Y. Agnes Chan, J. Yeo, M. Adams, P. W. Gunning, and E. C. Hardeman. 2012. "GTF2IRD2 from the Williams – Beuren Critical Region Encodes a Mobile-Element-Derived Fusion Protein That Antagonizes the Action of Its Related Family Members" *Journal of Cell Science* 125 (21): 5040–5050. <https://doi.org/10.1242/jcs.102798>.
- Peoples, R., Y. Franke, Y. K. Wang, L. Pérez-Jurado, T. Paperna, M. Cisco, and U. Francke. 2000. "A Physical Map, Including a BAC/PAC Clone Contig, of the Williams-Beuren Syndrome--Deletion Region at 7q11.23." *American Journal of Human Genetics* 66 (1): 47–68. <https://doi.org/10.1086/302722>.
- Persico, A. M., and T. Bourgeron. "Searching for Ways out of the Autism Maze: Genetic, Epigenetic and Environmental Clues." *Trends in Neurosciences* 29 (7): 349–58. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.05.010>.

- Peyrl, A., Rachel W., T. Gulesserian, M. Fountoulakis, and G. Lubec. 2002. "Aberrant Expression of Signaling-Related Proteins 14-3-3 Gamma and RACK1 in Fetal Down Syndrome Brain (Trisomy 21)." *Electrophoresis* 23 (1): 152–57. [https://doi.org/10.1002/15222683\(200201\)23:1<152::AID-ELPS152>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/15222683(200201)23:1<152::AID-ELPS152>3.0.CO;2-T).
- Pezzini, G., S. Vicari, L. Milani, and M. T. Ossella. 2009. "Children with Williams Syndrome: Is There a Single Neuropsychological Profile?" *Developmental Neuropsychology* 15 (1): 141–55. <https://doi.org/10.1080/87565649909540742>.
- Pober, B. R. 2010. "Williams–Beuren Syndrome." *The New England Journal of Medicine* 362 (3): 239–52. <https://doi.org/10.1056/nejmra0903074>.
- Porter, M. A., C. Dobson-Stone, J. B. J. Kwok, P. R. Schofield, W. Beckett, and M. Tassabehji. 2012. "A Role for Transcription Factor GTF2IRD2 in Executive Function in WilliamsBeuren Syndrome." *PLoS ONE* 7 (10): e47457. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047457>.
- Procyshyn, T. L., J. Spence, S. Read, N. V. Watson, and B. J. Crespi. 2017. "The Williams Syndrome Prosociality Gene GTF2I Mediates Oxytocin Reactivity and Social Anxiety in a Healthy Population." *Biology Letters* 13 (4): 20170051. <https://doi.org/10.6084/M9.FIGSHARE.C.3738155>.
- Proulx, É., E. J. Young, L. R. Osborne, and E. K. Lambe. 2010. "Enhanced Prefrontal Serotonin 5-HT1A Currents in a Mouse Model of Williams-Beuren Syndrome with Low Innate Anxiety." *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2 (2): 99–108. <https://doi.org/10.1007/s11689-010-9044-5>.
- Ramoz, N., J. G. Reichert, T. E. Corwin, Ch. J. Smith, J. M. Silverman, E. Hollander, and J. D. Buxbaum. 2006. "Lack of Evidence for Association of the Serotonin Transporter Gene SLC6A4 with Autism." *Biological Psychiatry* 60 (2): 186–91. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.01.009>.
- Reiss, A. L., C. Feinstein, K. N. Rosenbaum, M. A. Borengasser-Caruso, and B. M. Goldsmith. 1985. "Autism Associated with Williams Syndrome." *The Journal of Pediatrics* 106 (2): 247–49. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(85\)80296-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(85)80296-1).
- Rossum, D. B. Van, R. L. Patterson, S. Sharma, R. K. Barrow, M. Kornberg, D. L. Gill, and S. H. Snyder. 2005. "Phospholipase Cy1 Controls Surface Expression of TRPC3 through an Intermolecular PH Domain." *Nature* 434 (7029): 99–104. <https://doi.org/10.1038/nature03340>.
- Roy, A. L. 2001. "Biochemistry and Biology of the Inducible Multifunctional Transcription Factor TFII-I: 10years Later." *Gene* 274 (1): 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2011.10.030>.
- Sakurai, T., N. P. Dorr, N. Takahashi, L. A. McInnes, G. A. Elder, and J. D. Buxbaum. 2011. "Haploinsufficiency of Gtf2i, a Gene Deleted in Williams Syndrome, Leads to Increases in Social Interactions." *Autism Research* 4 (1): 28–39. <https://doi.org/10.1002/aur.169>.
- Serrano-Juárez, C. A., C. Alberto Venegas-Vega, M. Guillermina Yáñez-Téllez, M. Rodríguez-Camacho, J. Silva-Pereyra, H. Salgado-Ceballos, and B. Prieto-Corona. 2018. "Cognitive, Behavioral, and Adaptive Profiles in Williams Syndrome With and Without Loss of GTF2IRD2." *Journal of the International Neuropsychological Society* 24 (09): 896–904. <https://doi.org/10.1017/s1355617718000711>.
- Somerville, M. J., C. B. Mervis, E. J. Young, E. Seo, M. del Campo, S. Bamforth, E. Peregrine, W. Loo, M. Lilley, L. A. Pérez-Jurado, C. A. Morris, S. W. Scherer, and L. R. Osborne. 2005. "Severe Expressive-Language Delay Related to Duplication of the Williams–Beuren Locus." *New England Journal of Medicine* 353 (16): 1694–1701. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051962>.

- Strong, E., D. T. Butcher, R. Singhanian, C. B. Mervis, C. A. Morris, D. De Carvalho, R. Weksberg, and L. R. Osborne. 2015. "Symmetrical Dose-Dependent DNAMethylation Profiles in Children with Deletion or Duplication of 7q11.23." *American Journal of Human Genetics* 97 (2): 216–27. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.05.019>.
- Strømme, P., P. G. Bjørnstad, and K. Ramstad. 2002. "Prevalence Estimation of Williams." *Journal of Child Neurology* 17: 269–71. <https://doi.org/10.1177/088307380201700406>.
- Su, A. I., T. Wiltshire, S. Batalov, H. Lapp, K. A. Ching, D. Block, J. Zhang, R. Soden, M. Hayakawa, G. Kreiman, M. P. Cooke, J. R. Walker, and J. B. Hogenesch. 2004. "A Gene Atlas of the Mouse and Human Protein-encoding Transcriptomes." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101 (16): 6062–067. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400782101>.
- Tantin, D., M. I. Tussie-Luna, A. L. Roy, and P. A. Sharp. 2004. "Regulation of Immunoglobulin Promoter Activity by TFII-I Class Transcription Factors." *Journal of Biological Chemistry* 279 (7): 5460–69. <https://doi.org/10.1074/jbc.M311177200>.
- Tager-Flusberg, H., D. Plesa Skwerer, and R. M. Joseph. 2006. "Model Syndromes for Investigating Social Cognitive and Affective Neuroscience: A Comparison of Autism and Williams Syndrome." *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 1 (3): 175–82. <https://doi.org/10.1093/scan/nsi035>.
- Tassabehji, M. 2003. "Williams-Beuren Syndrome: A Challenge for Genotype-Phenotype Correlations." *Human Molecular Genetics* 12 (suppl 2). Oxford University Press (OUP): R229–37. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg299>.
- Tordjman, S., L. Gutknecht, M. Carlier, E. Spitz, C. Antoine, F. Slama, V. Carsalade, D. J. Cohen, P. Ferrari, P. L. Roubertoux, and G. M. Anderson. 2001. "Role of the Serotonin Transporter Gene in the Behavioral Expression of Autism." *Molecular Psychiatry* 6 (4): 434–39. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000873>
- Tordjman, S., G. M. Anderson, N. Pichard, H. Charbuy, and Y. Touitou. 2005. "Nocturnal Excretion of 6-Sulphatoxymelatonin in Children and Adolescents with Autistic Disorder." *Biological Psychiatry* 57 (2): 134–38. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.003>.
- Tordjman, S., G. M. Anderson, M. Botbol, A. Toutain, P. Sarda, M. Carlier, P. Saugier-veber, C. Baumann, D. Cohen, C. Lagneaux, A. Tabet, and A. Verloes. 2012. "Autistic Disorder in Patients with Williams-Beuren Syndrome: A Reconsideration of the Williams-Beuren Syndrome Phenotype." *PLoS ONE* 7 (3): e30778. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030778>.
- Tordjman, S., G. M. Anderson, E. Bellissant, M. Botbol, H. Charbuy, F. Camus, R. Gaignic, S. Kermarrec, C. Fougrou, D. Cohen, and Y. Touitou. 2012. "Day and Nighttime Excretion of 6-Sulphatoxymelatonin in Adolescents and Young Adults with Autistic Disorder." *Psychoneuroendocrinology* 37 (12): 1990–97. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.04.013>.
- Tordjman, S., G. M. Anderson, D. Cohen, S. Kermarrec, M. Carlier, Y. Touitou, P. Saugier-veber, C. Lagneaux, C. Chevreuil, and A. Verloes. 2013. "Presence of Autism, Hyperserotonemia, and Severe Expressive Language Impairment in Williams-Beuren Syndrome." *Molecular Autism* 4 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1186/2040-239.4-29>.
- Torniero, C., B. dalla Bernardina, F. Novara, A. Vetro, I. Ricca, F. Darra, T. Pramparo, R. Guerrini, and O. Zuffardi. 2007. "Cortical Dysplasia of the Left Temporal Lobe Might Explain Severe Expressive-Language Delay in Patients with Duplication of the Williams-Beuren Locus." *European Journal of Human Genetics* 15 (1): 62–67. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201730>.

- Torniero, C., B. Dalla Bernardina, F. Novara, R. Cerini, C. Bonaglia, T. Pramparo, R. Ciccone, R. Guerrini, and O. Zuffardi. 2008. "Dysmorphic Features, Simplified Gyral Pattern and 7q11.23 Duplication Reciprocal to the Williams-Beuren Deletion." *European Journal of Human Genetics* 16 (8): 880–87. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.42>.
- Van der Aa, N., L. Rooms, G. Vandeweyer, J. Van Den Ende, E. Reyniers, I. Maystadt, K. Ma, A. Kurg, T. Reimand, D. McMullan, A. Destre, Ch. Oley, L. Brueton, E. M. H. F. Bongers, B. W. M. Van Bon, R. Pfund, S. Jacquemont, A. Ferrarini, D. Martinet, C. Schrandt-Stumpel, A. P. A. Stegmann, S. G. M. Frints, B. B. A. Vries, B. De Ceulemans, and F. R. Kooy. 2009. "Fourteen New Cases Contribute to the Characterization of the 7q11.23 Microduplication Syndrome." *European Journal of Medical Genetics* 52: 94–100. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2009.02.006>.
- Vergne, D. E., and Ch. B. Nemeroff. 2006. "The Interaction of Serotonin Transporter Gene Polymorphisms and Early Adverse Life Events on Vulnerability for Major Depression." *Current Psychiatry Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11920-006-0050-y>.
- Vergnes, M., A. Depaulis, and A. Boehrer. 1986. "Parachlorophenylalanine-Induced Serotonin Depletion Increases Offensive but Not Defensive Aggression in Male Rats." *Physiology and Behavior* 36 (4): 653–58. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(86\)90349-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(86)90349-5).
- Yan, X., X. Zhao, M. Qian, N. Guo, X. Gong, and X. Zhu. 2000. "Characterization and Gene Structure of a Novel Retinoblastoma-protein-associated Protein Similar to the Transcription Regulator TFII-I." *Biochemical Journal* 345 (3): 749. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3450749>.
- Yang, W., and S. Desiderio. 1997. "BAP-135, a Target for Bruton's Tyrosine Kinase in Response to B Cell Receptor Engagement." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94 (2): 604–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.2.604>.
- Young, E. J., T. Lipina, E. Tam, A. Mandel, S. J. Clapcote, A. R. Bechard, J. Chambers, H. T. J. Mount, P. J. Fletcher, J. C. Roder, and L. R. Osborne. 2008. "Reduced Fear and Aggression and Altered Serotonin Metabolism in Gtf2ird1-Targeted Mice." *Genes, Brain and Behavior* 7 (2): 224–34. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2007.00343.x>.